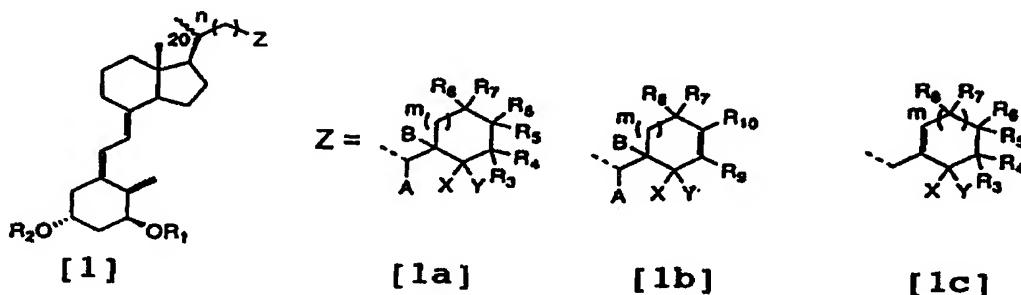


PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

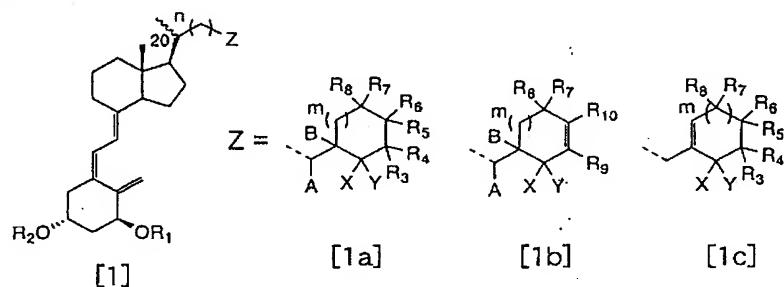
(51) 国際特許分類6 C07C 401/00, A61K 31/59	A1	(11) 国際公開番号 WO98/58909 (43) 国際公開日 1998年12月30日(30.12.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/02813		田部昌泰(TABE, Masayasu)[JP/JP] 〒740-8511 山口県岩国市日の出町2番1号
(22) 国際出願日 1998年6月24日(24.06.98)		帝人株式会社 医薬岩国製造所内 Yamaguchi, (JP)
(30) 優先権データ 特願平9/168803 1997年6月25日(25.06.97)	JP	羽里篤夫(HAZATO, Atsuo)[JP/JP] 佐久間安司(SAKUMA, Yasuji)[JP/JP] 〒100-8585 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 帝人株式会社内 Tokyo, (JP)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 帝人株式会社(TEIJIN LIMITED)[JP/JP] 〒541-8587 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号 Osaka, (JP)		(74) 代理人 弁理士 前田純博(MAEDA, Sumihiro) 〒100-8585 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 帝人株式会社 知的財産部内 Tokyo, (JP)
(72) 発明者 ; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 田中裕子(TANAKA, Hiroko)[JP/JP] 高 清志(GAO, Qingzhi)[CN/JP] 真鍋健次(MANABE, Kenji)[JP/JP] 古屋 実(FURUYA, Minoru)[JP/JP] 石塚誠一(ISHIZUKA, Seiichi)[JP/JP] 一寸木学(CHOKKI, Manabu)[JP/JP] 三橋弘明(MITSUHASHI, Hiroaki)[JP/JP] 岸本 直(KISHIMOTO, Tadashi)[JP/JP] 〒191-8512 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
		添付公開書類 国際調査報告書

(54)Title: VITAMIN D₃ DERIVATIVES AND REMEDIES FOR INFLAMMATORY RESPIRATORY DISEASES PREPARED FROM THE SAME(54)発明の名称 ビタミンD₃誘導体、およびそれを用いる炎症性呼吸器疾患治療剤

(57) Abstract

Vitamin D₃ derivatives represented by general formula [1] and a process for producing the same: wherein R₁ and R₂ represent each hydrogen, trialkylsilyl, etc.; R₃ and R₄ represent each hydrogen, hydroxy, etc.; R₅ to R₈ represent each hydrogen, hydroxy, alkyl or acyloxy; R₉ represents hydrogen, hydroxy, alkyl or alkylthio; R₁₀ represents hydrogen, alkyl or alkyloxy; A and B represent each hydrogen, hydroxy, etc.; X and Y represent each carbonyl oxygen, or one of X and Y represents hydrogen while another represents hydroxy, etc.; and n and m are each 0 to 2. These compounds are usable as the active ingredients of remedies for inflammatory respiratory diseases, malignant tumors, articular rheumatism, osteoporosis, diabetes mellitus, hypertension, baldness, acne, psoriasis, and dermatitis.

下記一般式 [1]



[R_1, R_2 は水素、トリアルキルシリル基等、 R_3, R_4 は水素、水酸基等、 $R_5 \sim R_8$ は水素、水酸基、アルキル基、アシルオキシ基、 R_9 は水素、水酸基、アルキル基、アルキルチオ基、 R_{10} は水素、アルキル基、アルキルオキシ基、A、B は水素または水酸基等、X、Y はカルボニル酸素又は一方が水素、他方が水酸基等、n、m は 0 ~ 2 を表す] で表されるビタミン D₃ 誘導体、及びその製造方法を提供する。

この化合物は、炎症性呼吸器疾患、悪性腫瘍、関節リューマチ、骨粗鬆症、真性糖尿病、高血圧症、脱毛症、アクネ、乾癬症、皮膚炎の治療剤の有効成分となる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英國	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スウェーデン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルガニア・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサオ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	共和国		TT	トリニダッド・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	ML	マリ	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴー	IL	イスラエル	MX	メキシコ	VN	ヴィエトナム
CH	イスス	IN	インド	NE	ニジエール	YU	ユーゴースラビア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	IT	イタリア	NO	ノルウェー		
CN	中国	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KR	韓国	RU	ロシア		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SD	スードン		
EE	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		

明細書

ビタミンD₃誘導体、およびそれを用いる炎症性呼吸器疾患治療剤

5 技術分野

本発明は医薬品として有用なビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物、それらを用いた治療剤、それらを含有する医薬組成物、およびそれらの製造法に関する。さらに詳しくは、好中球浸潤抑制作用や悪性腫瘍細胞の増殖抑制・分化誘導作用などを有する1 α -ヒドロキシビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物、それらを有効成分とする炎症性呼吸器疾患や悪性腫瘍などの疾患の治療剤、それらを含有する医薬組成物、およびそれらの製造法に関する。

15 背景技術

活性型ビタミンD₃誘導体は小腸でのカルシウム吸収促進作用を有し、骨では骨吸収、骨形成を調節するなどの作用を有し、種々のカルシウム代謝異常に基づく疾患の治療剤として使用されている。近年ではこれらの作用に加えて、免疫調節作用、細胞増殖抑制作用や細胞分化誘導作用が見いだされ、例えば関節リューマチ治療剤（特開昭56-26820号公報）、抗アレルギー剤（特開昭63-107928号公報、イギリス特許2260904号明細書（GB2260904-A））、乾せん治療剤（特開平3-68009号公報）、トロンボキサンA₂の産生に起因する疾患の治療剤（特開平5-294834号公報）、湿疹、皮膚炎治療剤（特開平7-291868号公報）等への適応が検討されている。

一方、気道感染は、病原体が気道の感染予防機構を乗り越えて侵入した際に成立する病態で、気管支拡張薬や去痰薬のような気道ク

リアランスを改善させる治療を根幹とする。しかし、感染により急性増悪をきたした場合には起炎菌に対して抗菌剤治療を強力に行う治療が主体である。ところが、ほとんどの基礎疾患は急性増悪を繰り返すたびに確実に悪化してゆくことが多い。さらにM R S A等の耐性菌の出現により抗菌剤に頼りすぎる現在の治療が見直されつつある。

最近、慢性下気道感染症に対するエリスロマイシンの少量長期投与の有用性が報告され、注目されている。慢性下気道感染症とは慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、および気管支拡張症等に見られる細菌感染を総称したものである（他に感染を伴う気管支喘息、慢性肺気腫、肺結核後遺症などが含まれることもある）。これらは疾患名は異なるが、いずれも多量の膿性痰、労作性呼吸困難、低酸素血症などの共通した病態をとることが知られている。エリスロマイシンの作用機序に関しては単なる抗菌力に基づくものではないと推測されており、細菌そのものよりむしろそれに伴って気道に集積する炎症細胞、特に好中球に作用しているものと理解されている。すなわち、感染に基づく種々の刺激により好中球が組織に浸潤して、プロテアーゼや活性酸素を放出し、これが上皮傷害、纖毛運動障害、粘液過分泌をもたらし呼吸生理作用に悪影響を及ぼしていること、そしてエリスロマイシンがこれらの過程に作用しているものと考えられている。このような考え方から、好中球の肺組織浸潤を抑制あるいはその機能を抑制する薬剤は炎症性呼吸困難、例えば慢性下気道感染症の治療剤として有用といえる。

また、悪性腫瘍細胞に対する作用については、増殖抑制・分化誘導作用・免疫機能に対する調節作用などの多岐にわたる生理作用を有することが報告されている。例えば、白血病細胞（キャンサー・トリートメント・レポート（Cancer Treatment Reports）、69巻、1399-1407頁、1985年；キャンサー・リサーチ（Canc

er Res.)、43巻、5862-5867頁、1983年)、大腸癌細胞(ガット(Gut)、33巻、1660-1663頁、1992年; ジャパニーズ・ジャーナル・オブ・キャンサー・リサーチ(Jpn. J. Cancer Res.)、88巻、1052-1062頁、1997年)、乳癌細胞(キャンサー・リサーチ(Cancer Res.)、53巻、2534-2537頁、1993年)、前立腺癌細胞(エンドクリノロジー(Endocrinology)、132巻、1952-1960頁、1993年)などに対して増殖抑制作用あるいは分化誘導作用を示すことが報告されている。また、ヒトでの大腸癌発症に関しては、その発症率とビタミンD₃の摂取量との相関性についての報告が存在する(ランセット(Lancet)、1巻、307-309頁、1985年)。

悪性腫瘍の治療は医療現場における重要な課題になっており、多種の悪性腫瘍治療剤が開発されている。しかしながらそれらの治療剤の作用機作の大部分は細胞機能障害によるものであり、激しい副作用を伴うことが多い。また、悪性腫瘍の種類によっては有効な治療剤が存在しないものもある。したがって、これまでの悪性腫瘍治療剤とは異なる作用機作により治療効果を発揮し、かつ副作用が少ない悪性腫瘍治療剤の開発が望まれている。

ビタミンD類、特に活性型ビタミンD₃およびその誘導体の悪性腫瘍に対する治療効果がこれまで検討されてきたが(例えば、特開昭57-149224号公報など)、実際のヒトへの臨床においてはビタミンD類が有する本来の生理作用に起因すると考えられる高カルシウム血症が重篤な副作用となり、十分な治療成績が得られない。したがってこれらの化合物を悪性腫瘍治療剤として開発するためには、ビタミンD類が有する悪性腫瘍細胞に対する増殖抑制・分化誘導作用を損なうことなく高カルシウム血症を誘発しない化合物の利用が有効な手段なると考えられている。

発明の開示

したがって、本発明の目的は、高カルシウム血症を誘発せずに、
好中球浸潤抑制作用を有する炎症性呼吸器疾患治療剤として有効な
5 新規ビタミンD₃誘導体を提供することである。

また、本発明の目的は、高カルシウム血症を誘発せずに、悪性腫瘍細胞増殖抑制・分化誘導作用を有する悪性腫瘍治療剤として有効な新規ビタミンD₃誘導体を提供することである。

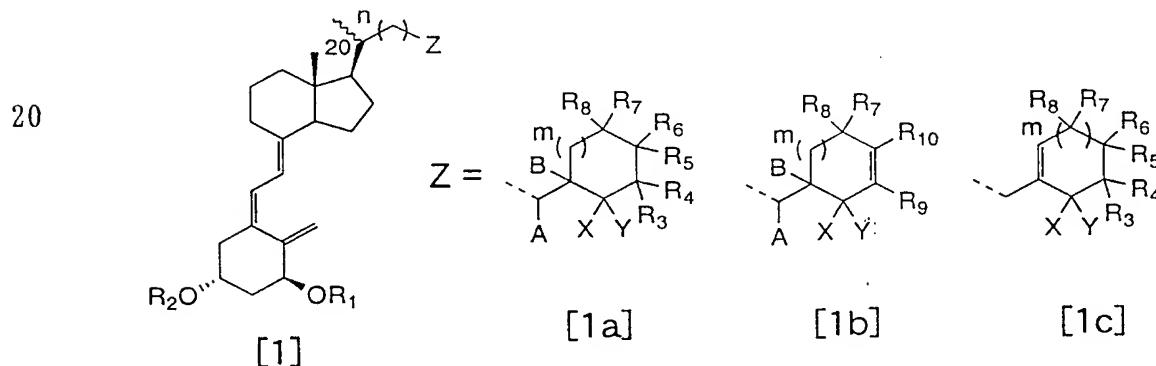
また、本発明の目的は、それらのビタミンD₃誘導体を有効成分
10 として用いた炎症性呼吸器疾患の治療方法を提供することである。

また、本発明の目的は、それらのビタミンD₃誘導体を有効成分
として用いた悪性腫瘍の治療方法を提供することである。

さらに、本発明の目的は、それらのビタミンD₃誘導体を有効成分として含有する医薬組成物を提供することである。

15 さらに、本発明の目的は、それらのビタミンD₃誘導体の製造法
を提供することである。

本発明によれば、本発明の上記目的は、下記一般式 [1]



[式中、Zは1a、1b、または1cのいずれかを表す。R₁、R₂は、同一もしくは異なり、水素原子、トリ(C₁～C₇アルキル)シリル基、アセチル基、メトキシメチル基、またはテトラヒドロピ

ラニル基を表す。R₃、R₄は、同一もしくは異なり、水素原子；水酸基；C₂～C₈アシルオキシ基；C₁～C₇アルキルオキシ基；C₁～C₆アルキルチオ基；または水酸基、C₂～C₈アシルオキシ基、もしくはC₁～C₇アルキルオキシ基で置換されていてもよい
5 C₁～C₇アルキル基を表す。R₅、R₆、R₇、R₈は、同一もしくは異なり、水素原子、水酸基、C₁～C₇アルキル基、またはC₂～C₈アシルオキシ基を表す。R₉は水素原子、水酸基、C₁～C₇アルキル基、またはC₁～C₆アルキルチオ基を表す。R₁₀は水素原子、C₁～C₇アルキル基、またはC₁～C₇アルキルオキシ基を表す。A、Bは同一もしくは異なり、水素原子または水酸基を表わすか、あるいは、両者一緒になって単結合を表わし、明示された単結合と共に二重結合を形成する（以下、「AとBが一緒になって全体として二重結合を表わす」と表現することがある）。X、Yは両者一緒になって、それらが結合する炭素原子とともにカルボニル基を表すか、どちらか一方が水素原子であり、他方が水酸基であるか、どちらか一方が水素原子であり、他方がC₂～C₇アシルオキシ基であることを表す。nは0から2の整数を表わし、mは0から2の整数を表す。】

20 で表されるビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物により達成される。

上記式〔1〕中、20位の炭素原子についての立体配置は(S)配置でも(R)配置のいずれであってもよい。R₃／R₄、R₅／R₆、R₇／R₈、X／Y、A、およびBが結合している炭素原子が不齊中心となる場合には、その炭素原子についての立体配置が(S)配置でも(R)配置のいずれであってもよい。また、A、Bが一緒になって全体として二重結合を形成する場合には、二重結合についての立体配置は(E)配置でも(Z)配置でもよい。さらに、本発明にはこれらの各種立体異性体の任意の割合の混合物も含まれる。

また、本発明によれば、本発明の上記目的は、有効成分として治療有効量の上記ビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物を含有する炎症性呼吸器疾患の治療方法により達成される。

また、本発明によれば、本発明の上記目的は、有効成分として治療有効量の上記ビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物を含有する悪性腫瘍の治療方法により達成される。

また、本発明によれば、本発明の上記目的は、上記ビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物と製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物により達成される。

さらに、本発明によれば、本発明の上記目的は、1位および3位の水酸基がトリ(C₁~C₇アルキル)シリル基で保護されているビタミンD₃誘導体を、テトラフルオロボレートアルカリ金属塩と鉱酸の組み合わせからなる試剤で脱保護することによる活性型ビタミンD₃誘導体の製造法により達成される。

15

図面の簡単な説明

第1図は、ヒト悪性腫瘍細胞を腎膜下移植したマウスへ活性型ビタミンD₃(1 α 、25(OH)₂D₃)あるいは本発明の化合物(No. 1126b)を2週間反復経口投与した後の血中カルシウム濃度を示す図である。

C : コントロール群

* : コントロール群に対する統計学的有意差あり

(Dunnnett法: 有意水準5%)

*** : コントロール群に対する統計学的有意差あり

(Dunnnett法: 有意水準0.01%)

第2図は、HL-60細胞を腎膜下移植したマウスへ活性型ビタミンD₃(1 α 、25(OH)₂D₃)あるいは本発明の化合物(N

○. 1 1 2 6 b) を 2 週間反復経口投与した後の移植細胞凝集塊の大きさ (Tumor Area) を示す図である。

C : コントロール群

* : コントロール群に対する統計学的有意差あり

5 (Dunnett 法 : 有意水準 5 %)

第 3 図は、HT-29 細胞を腎膜下移植したマウスへ活性型ビタミン D₃ (1 α 、25(OH)₂D₃) あるいは本発明の化合物 (N○. 1 1 2 6 b) を 2 週間反復経口投与した後の移植細胞凝集塊の大きさ (Tumor Area) を示す図である。

C : コントロール群

* : コントロール群に対する統計学的有意差あり

(Dunnett 法 : 有意水準 5 %)

*** : コントロール群に対する統計学的有意差あり

15 (Dunnett 法 : 有意水準 0.01 %)

発明を実施するための最良の形態

本発明における用語の定義は以下の通りである。

アルキル基とは直鎖あるいは分岐鎖の脂肪族炭化水素基、または
20 芳香族炭化水素基を表す。

アルキルオキシ基とは直鎖あるいは分岐鎖の脂肪族炭化水素オキシ基、または芳香族炭化水素オキシ基を表す。

アシル基とは直鎖あるいは分岐鎖の脂肪族炭化水素カルボニル基、または芳香族炭化水素カルボニル基を表す。

25 アシルオキシ基とは直鎖あるいは分岐鎖の脂肪族炭化水素カルボニルオキシ基、または芳香族炭化水素カルボニルオキシ基を表す。

アルキルチオ基とは直鎖あるいは分岐鎖の脂肪族炭化水素チオ基、または芳香族炭化水素チオ基を表す。

上記式〔1〕中、Zは1a、1b、または1cを表す。なかでも1aまたは1bが好ましい。

上記式〔1〕中、R₁、R₂は同一または異なり、水素原子、トリ(C₁～C₇炭化水素)シリル基、アセチル基、メトキシメチル基、またはテトラヒドロピラニル基を表す。これら中でもR₁およびR₂がともに水素原子である場合が最も好ましい。

また、R₁、R₂がトリ(C₁～C₇アルキル)シリル基を表す場合、その具体例として、例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基、トリベンジルシリル基等を好ましいものとして挙げができる。

上記式〔1〕中、R₃、R₄は、同一もしくは異なり、水素原子；水酸基；アルキルオキシ基；C₁～C₆アルキルチオ基；または水酸基、C₂～C₈アシルオキシ基、もしくはC₁～C₇アルキルオキシ基で置換されていてもよいC₁～C₇アルキル基を表す。

R₃、R₄がC₁～C₇アルキルオキシ基を表す場合、その具体例として、例えばメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、s-ブチルオキシ、t-ブチルオキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ベンジルオキシ基などを挙げができるが、これらのうち、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、s-ブチルオキシ、t-ブチルオキシ、ベンジルオキシ基が好ましく、なかでもメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ基が最も好ましい。

R₃、R₄がC₁～C₆アルキルチオ基を表す場合、その具体例として、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、s-ブチルチオ、t-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘ

キシリチオ、ヘプチルチオ、フェニルチオ基などを挙げることがで
きるが、これらのうち、C₁～C₄アルキルチオ基、例えばメチル
チオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、
イソブチルチオ、s-ブチルチオ、t-ブチルチオ基が好ましく、
5 なかでもメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ基が最も好ましい。

R₃、R₄がC₂～C₈アシルオキシ基を表す場合、その具体例と
して、例えばアセトキシ、プロピオニルオキシ、イソプロピオニル
オキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、s-ブチリルオキ
シ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ、ヘキサノイルオキシ、
10 ヘプタノイルオキシ、ベンゾイルオキシ基等を挙げができる。
これらのうち、C₂～C₄アシル基、例えばアセトキシ、プロピオ
ニルオキシ、イソプロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチ
リルオキシ、s-ブチリルオキシ、およびベンゾイルオキシ基が好
ましい。

15 R₃、R₄が水酸基、C₂～C₈アシルオキシ基、もしくはC₁～
C₇アルキルオキシ基で置換されていてもよいC₁～C₇アルキル基
を表す場合、C₁～C₇アルキル基は、水酸基、C₂～C₈アシルオ
キシ基、C₁～C₇アルキルオキシ基により、いずれの位置で置換
されていてもよい。このようなアルキル基の具体例として、例えば
20 メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチ
ル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオ
ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、ベンジル、ヒドロキシメ
チル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、
ヒドロキシペンチル、ヒドロキシヘキシル、ヒドロキシヘプチル、
25 ヒドロキシベンジル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチ
ル、ブチリルオキシメチル、ベンゾイルオキシメチル、アセトキシ
エチル、プロピオニルオキシエチル、ブチリルオキシエチル、ベン
ゾイルオキシエチル、アセトキシプロピル、プロピオニルオキシブ

ロピル、ブチリルオキシプロピル、ベンゾイルオキシプロピル、メトキシメチル、エトキシメチル、ベンジルオキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、ベンジルオキシエチル、メトキシプロピル、エトキシプロピル、ベンジルオキシプロピル基などを挙げることができるが、これらのうち、メチル、エチル、プロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ベンジル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシベンジル、アセトキシメチル、ベンゾイルオキシメチル、アセトキシエチル、ベンゾイルオキシエチル、アセトキシプロピル、ベンゾイルオキシプロピル、メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、メトキシエチル、ベンジルオキシエチル、メトキシプロピル、ベンジルオキシプロピル基が好ましく、なかでもメチル、エチル、プロピル、ベンジル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、ベンジルオキシメチル基がもっとも好ましい。

また、これらのうち R_3 、 R_4 の組合せとしては、 R_3 、 R_4 のどちらか一方が水酸基であり他方が水酸基、 $C_2 \sim C_8$ アシルオキシ基、または $C_1 \sim C_7$ アルキルオキシ基で置換されていてよい $C_1 \sim C_7$ アルキル基； R_3 、 R_4 のどちらか一方が水素原子であり他方が水酸基、 $C_2 \sim C_8$ アシルオキシ基、または $C_1 \sim C_7$ アルキルオキシ基で置換されていてよい $C_1 \sim C_7$ アルキル基； R_3 、 R_4 の双方が水素原子；または R_3 、 R_4 の双方が同一もしくは異なる水酸基、 $C_2 \sim C_8$ アシルオキシ基、 $C_1 \sim C_7$ アルキルオキシ基で置換されていてよい $C_1 \sim C_7$ アルキル基であることが好ましい。

上記式 [1] 中、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 は同一もしくは異なり、水素原子、水酸基、 $C_1 \sim C_7$ アルキル基、または $C_2 \sim C_7$ アシルオキシ基を表す。これらの中でも水素原子または $C_1 \sim C_7$ アルキル基が好ましい。

R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 が $C_1 \sim C_7$ アルキル基を表す場合、その具

体例として、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、ベンジル基を挙げることができるが、これらのうちメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル基が好ましく、特にメチル、エチル、プロピル基が好ましい。

10 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 が $C_2 \sim C_7$ アシルオキシ基を表す場合、その具体例として、例えばアセトキシ、プロピオニルオキシ、イソプロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、s-ブチリルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ、ヘキサノイルオキシ、ヘプタノイルオキシ、ベンゾイルオキシ基等を挙げることができる。これらのうち、 $C_2 \sim C_4$ アシル基、例えばアセトキシ、プロピオニルオキシ、イソプロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、s-ブチリルオキシ、およびベンゾイルオキシ基が好ましい。

上記式〔1〕中、 R_9 は水素原子、水酸基、 $C_1 \sim C_7$ アルキル基、または $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基を表す。

20 R_9 が $C_1 \sim C_7$ アルキル基を表す場合、その具体例として、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、ベンジル基などを挙げることができるが、これらのうち、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル基が好ましく、なかでもメチル、エチル、プロピル基がもっとも好ましい。

25 R_9 が $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基を表す場合、その具体例として、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、

ブチルチオ、イソブチルチオ、s-ブチルチオ、t-ブチルチオ、
ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチ
オ、ヘプチルチオ、フェニルチオ基などを挙げることができるが、
これらのうち、C₁～C₄アルキルチオ基、例えば、メチルチオ、
5 エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソ
ブチルチオ、s-ブチルチオ、t-ブチルチオ基が好ましく、なか
でもメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ基がもっとも好ましい。
また、上記以外にも、R₉は水素原子、水酸基が好ましい。

上記式〔1〕中、R₁₀は水素原子、C₁～C₇アルキル基、また
10 はC₁～C₇アルキルオキシ基を表す。これらの中でも水素原子が
好ましい。

R₁₀がC₁～C₇アルキル基を表す場合、その具体例として、例
えればメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソ
ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、
15 ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、ベンジル基などを挙げること
ができるが、これらのうち、C₁～C₄アルキル基例えば、メチル、
エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-
ブチル、t-ブチル基が好ましく、なかでもメチル、エチル、プロ
ピル基がもっとも好ましい。

また、R₁₀がC₁～C₇アルキルオキシ基を表す場合、その具体
例として、例えばメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロ
ピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、s-ブチルオキシ、
t-ブチルオキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペ
ンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ベンジルオキシ
25 基などを挙げることができるが、これらのうち、C₁～C₄アルキ
ルオキシ基例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロ
ピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、s-ブチルオキ
シ、t-ブチルオキシ基が好ましく、なかでもメトキシ、エトキシ、

プロピルオキシ基がもっとも好ましい。

上記式〔1〕中、A、Bは同一もしくは異なり、水素原子、水酸基、または一緒になって単結合を表す。これらの中でAとBがともに水素原子であるか、Aが水酸基でBが水素原子であるか、もしくは一緒になって単結合を形成する場合が好ましい。特にAとBがともに水素原子であるか、A、Bが一緒になって単結合を形成する場合が最も好ましい。

上記式〔1〕中、X、Yは一緒になって結合する炭素原子とともにカルボニル基を表すか、どちらか一方が水素原子でもう一方が水酸基であるか、どちらか一方が水素原子でもう一方がC₂～C₈アシルオキシ基であることを表す。これら中で、X、Yは一緒になって結合する炭素原子とともにカルボニル基であるか、どちらか一方が水素原子でもう一方が水酸基であることが好ましい。

X、Yのどちらか一方が水素原子でもう片方がC₂～C₈アシルオキシ基を表す場合、C₂～C₈アシルオキシ基の具体例として、例えばアセトキシ、プロピオニルオキシ、イソプロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、s-ブチリルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ、ヘキサノイルオキシ、ヘプタノイルオキシ、ベンゾイルオキシ基等を挙げることができる。これらのうち、C₂～C₄アシル基、例えば、アセトキシ、プロピオニルオキシ、イソプロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、s-ブチリルオキシ基が好ましい。

上記式〔1〕中、nは0から2の整数を表わす。これらの中でもnは0または1が好ましい。

上記式〔1〕中、mは0から2の整数を表わす。これらの中でもmは0または1が好ましい。

本発明のビタミンD₃誘導体は必要に応じてその医薬上許容される溶媒和物に変換することができる。そのような溶媒としては、水、

メタノール、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブタノール、*t*－ブタノール、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、クロロホルム、酢酸エチル、ジエチルエーテル、*t*－ブチルメチルエーテル、ベンゼン、トルエン、D M F、D 5 M S O 等を挙げることができる。特に、水、メタノール、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチルを好ましいものとして挙げができる。

上記式 [1] で表される本発明のビタミンD₃誘導体の好ましい 10 具体例を示すと、表1－1～表1－14、表2－1～表2－3の通りである。なおこれらの化合物において、20位の炭素原子の立体配置は (S) 配置および (R) 配置のもの両方を含む。R₃／R₄、R₅／R₆、R₇／R₈、X／Y、A、およびBが結合している炭素 15 原子が不斉中心となる場合には、その炭素原子の立体配置が (S) 配置および (R) 配置のもの両方を含む。また、A、Bが一緒になって全体として二重結合を形成する場合には二重結合の配置は (E) 配置および (Z) 配置のもの両方を含む。

表 1-1 化合物構造式：
式[1]、Z = [1a]

化合物No.	n	m	A, B	X, Y	R1, R2	R3, R4	R5, R6	R7, R8
1101	0	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1102	1	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1103	2	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1104	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1105	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1106	2	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1107	0	2	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1108	1	2	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1109	2	2	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1110	0	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, Me	H, H	H, H
1111	1	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, Me	H, H	H, H
1112	0	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, Et	H, H	H, H
1113	1	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, Et	H, H	H, H
1114	0	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1115	1	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1116	0	0	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1117	1	0	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1118	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, Me	H, H	H, H
1119	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, Me	H, H	H, H
1120	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, Et	H, H	H, H
1121	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, Et	H, H	H, H
1122	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1123	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1124	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1125	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1126	0	0	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1127	1	0	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1128	2	0	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1129	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1130	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1131	2	1	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1132	0	0	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1133	1	0	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1134	2	0	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1135	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1136	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1137	2	1	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1138	0	0	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1139	1	0	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1140	2	0	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1141	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1142	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1143	2	1	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1144	0	0	二重結合	カルボニル基	H, H	Et, OH	H, H	H, H
1145	1	0	二重結合	カルボニル基	H, H	Et, OH	H, H	H, H

表 1-2 化合物構造式：
式[1]、Z = [1 a]

化合物No.	n	m	A, B	X, Y	R1, R2	R3, R4	R5, R6	R7, R8
1146	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	Et, OH	H, H	H, H
1147	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	Et, OH	H, H	H, H
1148	0	0	二重結合	カルボニル基	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1149	1	0	二重結合	カルボニル基	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1150	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1151	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1152	0	0	二重結合	カルボニル基	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1153	1	0	二重結合	カルボニル基	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1154	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1155	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1156	0	0	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1157	1	0	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1158	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1159	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1160	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, OMe	H, H	H, H
1161	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, OMe	H, H	H, H
1162	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, OEt	H, H	H, H
1163	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, OEt	H, H	H, H
1164	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, SMe	H, H	H, H
1165	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, SMe	H, H	H, H
1166	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, tBu	H, H	H, H
1167	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, tBu	H, H	H, H
1168	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, allyl	H, H	H, H
1169	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, allyl	H, H	H, H
1170	0	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H, Me	H, H
1171	1	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H, Me	H, H
1172	0	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H, Et	H, H
1173	1	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H, Et	H, H
1174	0	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1175	1	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1176	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H, Me	H, H
1177	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H, Me	H, H
1178	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H, Et	H, H
1179	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H, Et	H, H
1180	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1181	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1182	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, Me
1183	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, Me
1184	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, Et
1185	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, Et
1186	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, tBu
1187	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, tBu

表 1-3 化合物構造式：
式[1]、Z = [1 a]

化合物No.	n	m	A, B	X, Y	R1, R2	R3, R4	R5, R6	R7, R8
1201	0	0	H, H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1202	1	0	H, H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1203	2	0	H, H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1204	0	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1205	1	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1206	2	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1207	0	2	H, H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1208	1	2	H, H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1209	2	2	H, H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1210	0	0	H, H	カルボニル基	H, H	H, Me	H, H	H, H
1211	1	0	H, H	カルボニル基	H, H	H, Me	H, H	H, H
1212	0	0	H, H	カルボニル基	H, H	H, Et	H, H	H, H
1213	1	0	H, H	カルボニル基	H, H	H, Et	H, H	H, H
1214	0	0	H, H	カルボニル基	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1215	1	0	H, H	カルボニル基	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1216	0	0	H, H	カルボニル基	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1217	1	0	H, H	カルボニル基	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1218	0	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, Me	H, H	H, H
1219	1	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, Me	H, H	H, H
1220	0	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, Et	H, H	H, H
1221	1	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, Et	H, H	H, H
1222	0	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1223	1	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1224	0	1	H, H	カルボニル基	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1225	1	1	H, H	カルボニル基	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1226	0	0	H, H	カルボニル基	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1227	1	0	H, H	カルボニル基	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1228	2	0	H, H	カルボニル基	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1229	0	1	H, H	カルボニル基	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1230	1	1	H, H	カルボニル基	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1231	2	1	H, H	カルボニル基	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1232	0	0	H, H	カルボニル基	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1233	1	0	H, H	カルボニル基	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1234	2	0	H, H	カルボニル基	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1235	0	1	H, H	カルボニル基	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1236	1	1	H, H	カルボニル基	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1237	2	1	H, H	カルボニル基	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1238	0	0	H, H	カルボニル基	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1239	1	0	H, H	カルボニル基	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1240	2	0	H, H	カルボニル基	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1241	0	1	H, H	カルボニル基	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1242	1	1	H, H	カルボニル基	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1243	2	1	H, H	カルボニル基	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1244	0	0	H, H	カルボニル基	H, H	Et, OH	H, H	H, H
1245	1	0	H, H	カルボニル基	H, H	Et, OH	H, H	H, H

表 1-4 化合物構造式：
式[1]、Z = [1 a]

化合物No.	n	m	A, B	X, Y	R1, R2	R3, R4	R5, R6	R7, R8
1246	0	1	H, H	カルボニル基	H, H	Et, OH	H, H	H, H
1247	1	1	H, H	カルボニル基	H, H	Et, OH	H, H	H, H
1248	0	0	H, H	カルボニル基	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1249	1	0	H, H	カルボニル基	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1250	0	1	H, H	カルボニル基	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1251	1	1	H, H	カルボニル基	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1252	0	0	H, H	カルボニル基	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1253	1	0	H, H	カルボニル基	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1254	0	1	H, H	カルボニル基	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1255	1	1	H, H	カルボニル基	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1256	0	0	H, H	カルボニル基	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1257	1	0	H, H	カルボニル基	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1258	0	1	H, H	カルボニル基	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1259	1	1	H, H	カルボニル基	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1260	0	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, OMe	H, H	H, H
1261	1	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, OMe	H, H	H, H
1262	0	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, OEt	H, H	H, H
1263	1	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, OEt	H, H	H, H
1264	0	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, SMe	H, H	H, H
1265	1	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, SMe	H, H	H, H
1266	0	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, tBu	H, H	H, H
1267	1	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, tBu	H, H	H, H
1268	0	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, allyl	H, H	H, H
1269	1	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, allyl	H, H	H, H
1270	0	0	H, H	カルボニル基	H, H	H, H	H, Me	H, H
1271	1	0	H, H	カルボニル基	H, H	H, H	H, Me	H, H
1272	0	0	H, H	カルボニル基	H, H	H, H	H, Et	H, H
1273	1	0	H, H	カルボニル基	H, H	H, H	H, Et	H, H
1274	0	0	H, H	カルボニル基	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1275	1	0	H, H	カルボニル基	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1276	0	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, H	H, Me	H, H
1277	1	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, H	H, Me	H, H
1278	0	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, H	H, Et	H, H
1279	1	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, H	H, Et	H, H
1280	0	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1281	1	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1282	0	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, Me
1283	1	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, Me
1284	0	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, Et
1285	1	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, Et
1286	0	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, tBu
1287	1	1	H, H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, tBu

表 1-5 化合物構造式：
式[1]、Z = [1a]

化合物No.	n	m	A, B	X, Y	R1, R2	R3, R4	R5, R6	R7, R8
1301	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1302	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1303	2	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1304	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1305	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1306	2	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1307	0	2	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1308	1	2	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1309	2	2	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1310	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, Me	H, H	H, H
1311	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, Me	H, H	H, H
1312	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, Et	H, H	H, H
1313	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, Et	H, H	H, H
1314	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1315	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1316	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1317	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1318	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, Me	H, H	H, H
1319	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, Me	H, H	H, H
1320	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, Et	H, H	H, H
1321	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, Et	H, H	H, H
1322	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1323	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1324	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1325	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1326	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1327	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1328	2	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1329	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1330	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1331	2	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1332	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1333	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1334	2	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1335	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1336	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1337	2	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1338	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, OCon-Bu	H, H	H, H
1339	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, OCon-Bu	H, H	H, H
1340	2	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, OCon-Bu	H, H	H, H
1341	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, OCon-Bu	H, H	H, H
1342	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, OCon-Bu	H, H	H, H
1343	2	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, OCon-Bu	H, H	H, H
1344	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Et, OH	H, H	H, H
1345	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Et, OH	H, H	H, H

表 1-6 化合物構造式：
式[1]、Z = [1 a]

化合物No.	n	m	A, B	X, Y	R1, R2	R3, R4	R5, R6	R7, R8
1346	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Et, OH	H, H	H, H
1347	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Et, OH	H, H	H, H
1348	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1349	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1350	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1351	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1352	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1353	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1354	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1355	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1356	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1357	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1358	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1359	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1360	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, OMe	H, H	H, H
1361	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, OMe	H, H	H, H
1362	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, OEt	H, H	H, H
1363	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, OEt	H, H	H, H
1364	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, SMe	H, H	H, H
1365	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, SMe	H, H	H, H
1366	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, tBu	H, H	H, H
1367	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, tBu	H, H	H, H
1368	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, allyl	H, H	H, H
1369	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, allyl	H, H	H, H
1370	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H, Me	H, H
1371	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H, Me	H, H
1372	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H, Et	H, H
1373	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H, Et	H, H
1374	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1375	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1376	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H, Me	H, H
1377	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H, Me	H, H
1378	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H, Et	H, H
1379	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H, Et	H, H
1380	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1381	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1382	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, Me
1383	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, Me
1384	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, Et
1385	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, Et
1386	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, tBu
1387	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, tBu

表 1-7 化合物構造式：
式[1]、Z = [1 a]

化合物No.	n	m	A, B	X, Y	R1, R2	R3, R4	R5, R6	R7, R8
1401	0	0	二重結合	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, H
1402	1	0	二重結合	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, H
1403	2	0	二重結合	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, H
1404	0	1	二重結合	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, H
1405	1	1	二重結合	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, H
1406	2	1	二重結合	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, H
1407	0	2	二重結合	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, H
1408	1	2	二重結合	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, H
1409	2	2	二重結合	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, H
1410	0	0	二重結合	OH, H	H, H	H, Me	H, H	H, H
1411	1	0	二重結合	OH, H	H, H	H, Me	H, H	H, H
1412	0	0	二重結合	OH, H	H, H	H, Et	H, H	H, H
1413	1	0	二重結合	OH, H	H, H	H, Et	H, H	H, H
1414	0	0	二重結合	OH, H	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1415	1	0	二重結合	OH, H	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1416	0	0	二重結合	OH, H	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1417	1	0	二重結合	OH, H	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1418	0	1	二重結合	OH, H	H, H	H, Me	H, H	H, H
1419	1	1	二重結合	OH, H	H, H	H, Me	H, H	H, H
1420	0	1	二重結合	OH, H	H, H	H, Et	H, H	H, H
1421	1	1	二重結合	OH, H	H, H	H, Et	H, H	H, H
1422	0	1	二重結合	OH, H	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1423	1	1	二重結合	OH, H	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1424	0	1	二重結合	OH, H	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1425	1	1	二重結合	OH, H	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1426	0	0	二重結合	OH, H	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1427	1	0	二重結合	OH, H	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1428	2	0	二重結合	OH, H	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1429	0	1	二重結合	OH, H	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1430	1	1	二重結合	OH, H	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1431	2	1	二重結合	OH, H	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1432	0	0	二重結合	OH, H	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1433	1	0	二重結合	OH, H	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1434	2	0	二重結合	OH, H	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1435	0	1	二重結合	OH, H	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1436	1	1	二重結合	OH, H	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1437	2	1	二重結合	OH, H	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1438	0	0	二重結合	OH, H	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1439	1	0	二重結合	OH, H	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1440	2	0	二重結合	OH, H	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1441	0	1	二重結合	OH, H	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1442	1	1	二重結合	OH, H	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1443	2	1	二重結合	OH, H	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1444	0	0	二重結合	OH, H	H, H	Et, OH	H, H	H, H
1445	1	0	二重結合	OH, H	H, H	Et, OH	H, H	H, H

表 1-8 化合物構造式：
式[1]、Z = [1 a]

化合物No.	n	m	A, B	X, Y	R1, R2	R3, R4	R5, R6	R7, R8
1446	0	1	二重結合	OH, H	H, H	Et, OH	H, H	H, H
1447	1	1	二重結合	OH, H	H, H	Et, OH	H, H	H, H
1448	0	0	二重結合	OH, H	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1449	1	0	二重結合	OH, H	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1450	0	1	二重結合	OH, H	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1451	1	1	二重結合	OH, H	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1452	0	0	二重結合	OH, H	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1453	1	0	二重結合	OH, H	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1454	0	1	二重結合	OH, H	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1455	1	1	二重結合	OH, H	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1456	0	0	二重結合	OH, H	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1457	1	0	二重結合	OH, H	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1458	0	1	二重結合	OH, H	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1459	1	1	二重結合	OH, H	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1460	0	1	二重結合	OH, H	H, H	H, OMe	H, H	H, H
1461	1	1	二重結合	OH, H	H, H	H, OMe	H, H	H, H
1462	0	1	二重結合	OH, H	H, H	H, OEt	H, H	H, H
1463	1	1	二重結合	OH, H	H, H	H, OEt	H, H	H, H
1464	0	1	二重結合	OH, H	H, H	H, SMe	H, H	H, H
1465	1	1	二重結合	OH, H	H, H	H, SMe	H, H	H, H
1466	0	1	二重結合	OH, H	H, H	H, tBu	H, H	H, H
1467	1	1	二重結合	OH, H	H, H	H, tBu	H, H	H, H
1468	0	1	二重結合	OH, H	H, H	H, allyl	H, H	H, H
1469	1	1	二重結合	OH, H	H, H	H, allyl	H, H	H, H
1470	0	0	二重結合	OH, H	H, H	H, H	H, Me	H, H
1471	1	0	二重結合	OH, H	H, H	H, H	H, Me	H, H
1472	0	0	二重結合	OH, H	H, H	H, H	H, Et	H, H
1473	1	0	二重結合	OH, H	H, H	H, H	H, Et	H, H
1474	0	0	二重結合	OH, H	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1475	1	0	二重結合	OH, H	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1476	0	1	二重結合	OH, H	H, H	H, H	H, Me	H, H
1477	1	1	二重結合	OH, H	H, H	H, H	H, Me	H, H
1478	0	1	二重結合	OH, H	H, H	H, H	H, Et	H, H
1479	1	1	二重結合	OH, H	H, H	H, H	H, Et	H, H
1480	0	1	二重結合	OH, H	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1481	1	1	二重結合	OH, H	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1482	0	1	二重結合	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, Me
1483	1	1	二重結合	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, Me
1484	0	1	二重結合	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, Et
1485	1	1	二重結合	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, Et
1486	0	1	二重結合	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, tBu
1487	1	1	二重結合	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, tBu

表 1-9 化合物構造式：
式[1]、Z = [1 a]

化合物No.	n	m	A, B	X, Y	R1, R2	R3, R4	R5, R6	R7, R8
1501	0	0	H, H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, H
1502	1	0	H, H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, H
1503	2	0	H, H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, H
1504	0	1	H, H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, H
1505	1	1	H, H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, H
1506	2	1	H, H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, H
1507	0	2	H, H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, H
1508	1	2	H, H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, H
1509	2	2	H, H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, H
1510	0	0	H, H	OH, H	H, H	H, Me	H, H	H, H
1511	1	0	H, H	OH, H	H, H	H, Me	H, H	H, H
1512	0	0	H, H	OH, H	H, H	H, Et	H, H	H, H
1513	1	0	H, H	OH, H	H, H	H, Et	H, H	H, H
1514	0	0	H, H	OH, H	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1515	1	0	H, H	OH, H	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1516	0	0	H, H	OH, H	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1517	1	0	H, H	OH, H	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1518	0	1	H, H	OH, H	H, H	H, Me	H, H	H, H
1519	1	1	H, H	OH, H	H, H	H, Me	H, H	H, H
1520	0	1	H, H	OH, H	H, H	H, Et	H, H	H, H
1521	1	1	H, H	OH, H	H, H	H, Et	H, H	H, H
1522	0	1	H, H	OH, H	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1523	1	1	H, H	OH, H	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1524	0	1	H, H	OH, H	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1525	1	1	H, H	OH, H	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1526	0	0	H, H	OH, H	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1527	1	0	H, H	OH, H	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1528	2	0	H, H	OH, H	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1529	0	1	H, H	OH, H	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1530	1	1	H, H	OH, H	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1531	2	1	H, H	OH, H	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1532	0	0	H, H	OH, H	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1533	1	0	H, H	OH, H	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1534	2	0	H, H	OH, H	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1535	0	1	H, H	OH, H	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1536	1	1	H, H	OH, H	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1537	2	1	H, H	OH, H	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1538	0	0	H, H	OH, H	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1539	1	0	H, H	OH, H	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1540	2	0	H, H	OH, H	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1541	0	1	H, H	OH, H	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1542	1	1	H, H	OH, H	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1543	2	1	H, H	OH, H	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1544	0	0	H, H	OH, H	H, H	Et, OH	H, H	H, H
1545	1	0	H, H	OH, H	H, H	Et, OH	H, H	H, H

表 1-10 化合物構造式：
式[1]、Z = [1 a]

化合物No.	n	m	A, B	X, Y	R1, R2	R3, R4	R5, R6	R7, R8
1546	0	1	H, H	OH, H	H, H	Et, OH	H, H	H, H
1547	1	1	H, H	OH, H	H, H	Et, OH	H, H	H, H
1548	0	0	H, H	OH, H	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1549	1	0	H, H	OH, H	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1550	0	1	H, H	OH, H	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1551	1	1	H, H	OH, H	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1552	0	0	H, H	OH, H	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1553	1	0	H, H	OH, H	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1554	0	1	H, H	OH, H	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1555	1	1	H, H	OH, H	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1556	0	0	H, H	OH, H	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1557	1	0	H, H	OH, H	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1558	0	1	H, H	OH, H	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1559	1	1	H, H	OH, H	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1560	0	1	H, H	OH, H	H, H	H, OMe	H, H	H, H
1561	1	1	H, H	OH, H	H, H	H, OMe	H, H	H, H
1562	0	1	H, H	OH, H	H, H	H, OEt	H, H	H, H
1563	1	1	H, H	OH, H	H, H	H, OEt	H, H	H, H
1564	0	1	H, H	OH, H	H, H	H, SMe	H, H	H, H
1565	1	1	H, H	OH, H	H, H	H, SMe	H, H	H, H
1566	0	1	H, H	OH, H	H, H	H, tBu	H, H	H, H
1567	1	1	H, H	OH, H	H, H	H, tBu	H, H	H, H
1568	0	1	H, H	OH, H	H, H	H, allyl	H, H	H, H
1569	1	1	H, H	OH, H	H, H	H, allyl	H, H	H, H
1570	0	0	H, H	OH, H	H, H	H, H	H, Me	H, H
1571	1	0	H, H	OH, H	H, H	H, H	H, Me	H, H
1572	0	0	H, H	OH, H	H, H	H, H	H, Et	H, H
1573	1	0	H, H	OH, H	H, H	H, H	H, Et	H, H
1574	0	0	H, H	OH, H	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1575	1	0	H, H	OH, H	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1576	0	1	H, H	OH, H	H, H	H, H	H, Me	H, H
1577	1	1	H, H	OH, H	H, H	H, H	H, Me	H, H
1578	0	1	H, H	OH, H	H, H	H, H	H, Et	H, H
1579	1	1	H, H	OH, H	H, H	H, H	H, Et	H, H
1580	0	1	H, H	OH, H	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1581	1	1	H, H	OH, H	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1582	0	1	H, H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, Me
1583	1	1	H, H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, Me
1584	0	1	H, H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, Et
1585	1	1	H, H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, Et
1586	0	1	H, H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, tBu
1587	1	1	H, H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, tBu

表 1-11 化合物構造式：
式[1]、Z = [1 a]

化合物No.	n	m	A, B	X, Y	R1, R2	R3, R4	R5, R6	R7, R8
1601	0	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1602	1	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1603	2	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1604	0	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1605	1	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1606	2	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1607	0	2	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1608	1	2	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1609	2	2	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, H
1610	0	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, Me	H, H	H, H
1611	1	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, Me	H, H	H, H
1612	0	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, Et	H, H	H, H
1613	1	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, Et	H, H	H, H
1614	0	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1615	1	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1616	0	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1617	1	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1618	0	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, Me	H, H	H, H
1619	1	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, Me	H, H	H, H
1620	0	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, Et	H, H	H, H
1621	1	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, Et	H, H	H, H
1622	0	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1623	1	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1624	0	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1625	1	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1626	0	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1627	1	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1628	2	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1629	0	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1630	1	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1631	2	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1632	0	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1633	1	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1634	2	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1635	0	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1636	1	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1637	2	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1638	0	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1639	1	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1640	2	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1641	0	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1642	1	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1643	2	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1644	0	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Et, OH	H, H	H, H
1645	1	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Et, OH	H, H	H, H

表 1-12

化合物構造式：
式[1]、Z=[1 a]

化合物No.	n	m	A, B	X, Y	R1, R2	R3, R4	R5, R6	R7, R8
1646	0	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Et, OH	H, H	H, H
1647	1	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Et, OH	H, H	H, H
1648	0	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1649	1	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1650	0	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1651	1	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1652	0	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1653	1	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1654	0	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1655	1	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1656	0	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1657	1	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1658	0	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1659	1	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1660	0	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, OMe	H, H	H, H
1661	1	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, OMe	H, H	H, H
1662	0	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, OEt	H, H	H, H
1663	1	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, OEt	H, H	H, H
1664	0	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, SMe	H, H	H, H
1665	1	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, SMe	H, H	H, H
1666	0	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, tBu	H, H	H, H
1667	1	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, tBu	H, H	H, H
1668	0	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, allyl	H, H	H, H
1669	1	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, allyl	H, H	H, H
1670	0	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, H	H, Me	H, H
1671	1	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, H	H, Me	H, H
1672	0	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, H	H, Et	H, H
1673	1	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, H	H, Et	H, H
1674	0	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1675	1	0	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1676	0	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, H	H, Me	H, H
1677	1	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, H	H, Me	H, H
1678	0	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, H	H, Et	H, H
1679	1	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, H	H, Et	H, H
1680	0	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1681	1	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1682	0	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, Me
1683	1	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, Me
1684	0	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, Et
1685	1	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, Et
1686	0	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, tBu
1687	1	1	A=H, B=OH	カルボニル基	H, H	H, H	H, H	H, tBu

表 1-13 化合物構造式：
式[1]、Z = [1 a]

化合物No.	n	m	A, B	X, Y	R1, R2	R3, R4	R5, R6	R7, R8
1701	0	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, H
1702	1	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, H
1703	2	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, H
1704	0	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, H
1705	1	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, H
1706	2	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, H
1707	0	2	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, H
1708	1	2	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, H
1709	2	2	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, H
1710	0	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, Me	H, H	H, H
1711	1	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, Me	H, H	H, H
1712	0	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, Et	H, H	H, H
1713	1	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, Et	H, H	H, H
1714	0	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1715	1	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1716	0	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1717	1	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1718	0	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, Me	H, H	H, H
1719	1	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, Me	H, H	H, H
1720	0	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, Et	H, H	H, H
1721	1	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, Et	H, H	H, H
1722	0	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1723	1	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, Pr	H, H	H, H
1724	0	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1725	1	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Me, Me	H, H	H, H
1726	0	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1727	1	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1728	2	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1729	0	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1730	1	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1731	2	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Me, OH	H, H	H, H
1732	0	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1733	1	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1734	2	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1735	0	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1736	1	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1737	2	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Me, OAc	H, H	H, H
1738	0	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1739	1	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1740	2	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1741	0	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1742	1	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1743	2	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Me, OCOn-Bu	H, H	H, H
1744	0	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Et, OH	H, H	H, H
1745	1	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Et, OH	H, H	H, H

表 1-14 化合物構造式：
式[1]、Z = [1 a]

化合物No.	n	m	A, B	X, Y	R1, R2	R3, R4	R5, R6	R7, R8
1746	0	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Et, OH	H, H	H, H
1747	1	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Et, OH	H, H	H, H
1748	0	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1749	1	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1750	0	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1751	1	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Pr, OH	H, H	H, H
1752	0	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1753	1	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1754	0	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1755	1	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	CH2Ph, OH	H, H	H, H
1756	0	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1757	1	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1758	0	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1759	1	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	Me, CH2OH	H, H	H, H
1760	0	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, OMe	H, H	H, H
1761	1	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, OMe	H, H	H, H
1762	0	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, OEt	H, H	H, H
1763	1	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, OEt	H, H	H, H
1764	0	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, SMe	H, H	H, H
1765	1	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, SMe	H, H	H, H
1766	0	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, tBu	H, H	H, H
1767	1	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, tBu	H, H	H, H
1768	0	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, allyl	H, H	H, H
1769	1	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, allyl	H, H	H, H
1770	0	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, H	H, Me	H, H
1771	1	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, H	H, Me	H, H
1772	0	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, H	H, Et	H, H
1773	1	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, H	H, Et	H, H
1774	0	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1775	1	0	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1776	0	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, H	H, Me	H, H
1777	1	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, H	H, Me	H, H
1778	0	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, H	H, Et	H, H
1779	1	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, H	H, Et	H, H
1780	0	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1781	1	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, H	H, Pr	H, H
1782	0	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, Me
1783	1	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, Me
1784	0	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, Et
1785	1	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, Et
1786	0	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, tBu
1787	1	1	A=OH, B=H	OH, H	H, H	H, H	H, H	H, tBu

表 2-1

化合物構造式：式[1]、Z=[1b]

化合物No.	n	m	A, B	X, Y	R1, R2	R7, R8	R9	R10
2101	0	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H	H
2102	1	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H	H
2103	2	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H	H
2104	0	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	Me	H
2105	1	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	Me	H
2106	2	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	Me	H
2107	0	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	Pentyl	H
2108	1	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	Pentyl	H
2109	2	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	Pentyl	H
2110	0	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H	Me
2111	1	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H	Me
2112	2	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H	Me
2113	0	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	Me	Me
2114	1	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	Me	Me
2115	2	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	Me	Me
2116	0	0	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, Me	H	H
2117	1	0	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, Me	H	H
2118	2	0	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, Me	H	H
2119	0	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H	OMe
2120	1	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H	OMe
2121	2	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H	OEt
2122	0	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H	OEt
2123	1	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H	OEt
2124	2	0	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H	OEt
2125	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H	H
2126	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H	H
2127	2	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H	H
2128	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H	Me
2129	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H	Me
2130	2	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H	Me
2131	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, Me	H	H
2132	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, Me	H	H
2133	2	1	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, Me	H	H
2134	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, Me	Me	H
2135	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, Me	Me	H
2136	2	1	二重結合	カルボニル基	H, H	Me, Me	Me	H
2137	0	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H	OEt
2138	1	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H	OEt
2139	2	1	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H	OEt
2140	0	2	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H	H
2141	1	2	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H	H
2142	2	2	二重結合	カルボニル基	H, H	H, H	H	H

表 2-2 化合物構造式：式[1]、Z=[1b]

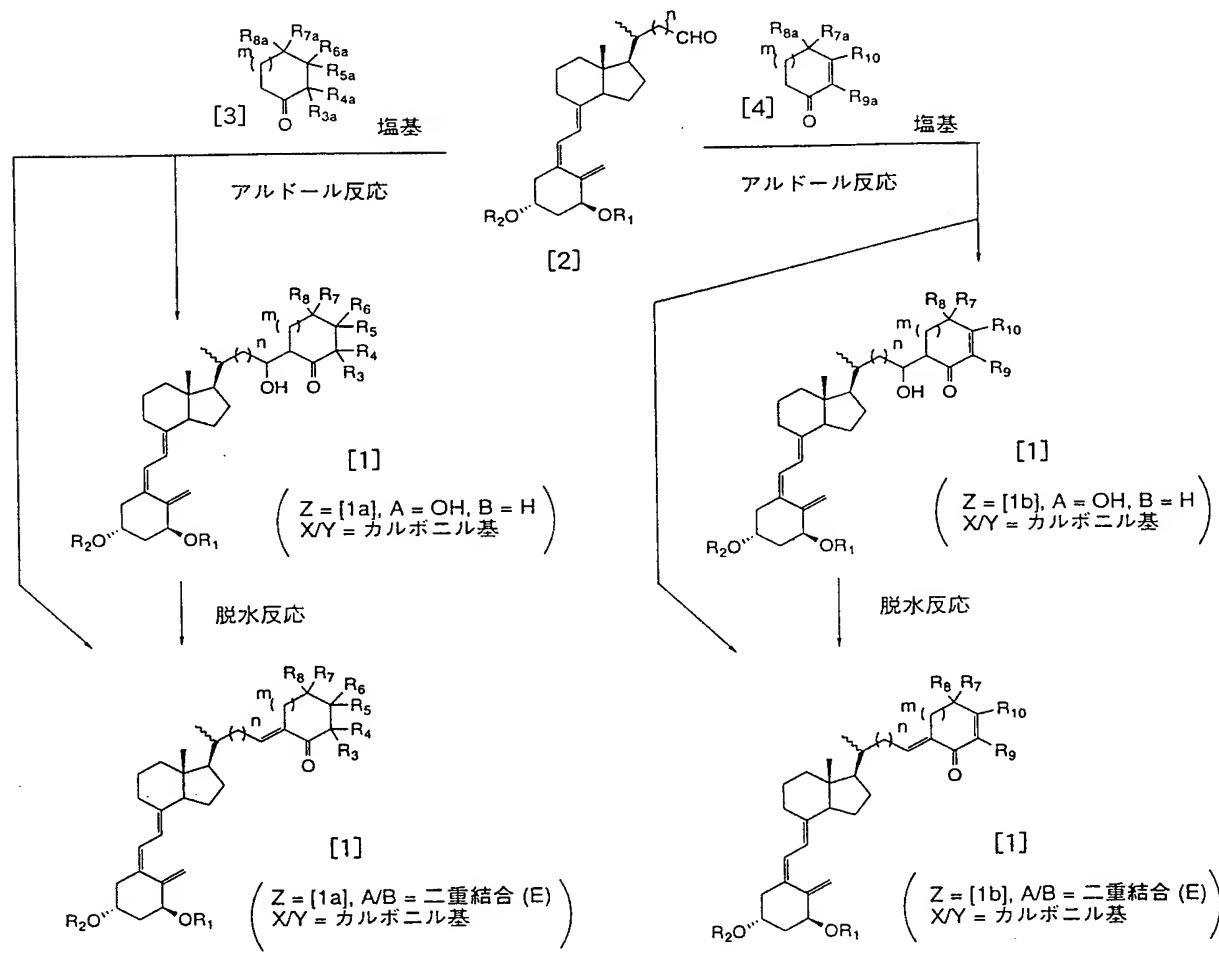
化合物No.	n	m	A, B	X, Y	R1, R2	R7, R8	R9	R10
2201	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H	H
2202	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H	H
2203	2	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H	H
2204	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H	H
2205	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H	H
2206	2	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H	H
2207	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	Pentyl	H
2208	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	Pentyl	H
2209	2	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	Pentyl	H
2210	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	Me	H
2211	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	Me	H
2212	2	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	Me	H
2213	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	Me	Me
2214	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	Me	Me
2215	2	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	Me	Me
2216	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, Me	H	H
2217	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, Me	H	H
2218	2	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, Me	H	H
2219	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H	OMe
2220	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H	OMe
2221	2	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H	OMe
2222	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H	OEt
2223	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H	OEt
2224	2	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H	OEt
2225	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H	H
2226	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H	H
2227	2	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H	Me
2228	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H	Me
2229	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H	Me
2230	2	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H	Me
2231	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, Me	H	H
2232	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, Me	H	H
2233	2	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, Me	H	H
2234	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, Me	Me	H
2235	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, Me	Me	H
2236	2	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	Me, Me	Me	H
2237	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H	OEt
2238	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H	OEt
2239	2	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H	OEt
2240	0	2	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H	H
2241	1	2	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H	H
2242	2	2	A=OH, B=H	カルボニル基	H, H	H, H	H	H

表 2-3

化合物構造式：式[1]、Z=[1b]

化合物No.	n	m	A, B	X, Y	R1, R2	R7, R8	R9	R10
2301	0	0	二重結合	H, OH	H, H	H, H	H	H
2302	1	0	二重結合	H, OH	H, H	H, H	H	H
2303	2	0	二重結合	H, OH	H, H	H, H	H	H
2304	0	0	二重結合	H, OH	H, H	H, H	H	H
2305	1	0	二重結合	H, OH	H, H	H, H	H	H
2306	2	0	二重結合	H, OH	H, H	H, H	H	H
2307	0	0	二重結合	H, OH	H, H	H, H	Pentyl	H
2308	1	0	二重結合	H, OH	H, H	H, H	Pentyl	H
2309	2	0	二重結合	H, OH	H, H	H, H	Pentyl	H
2310	0	0	二重結合	H, OH	H, H	H, H	Me	H
2311	1	0	二重結合	H, OH	H, H	H, H	Me	H
2312	2	0	二重結合	H, OH	H, H	H, H	Me	H
2313	0	0	二重結合	H, OH	H, H	H, H	Me	Me
2314	1	0	二重結合	H, OH	H, H	H, H	Me	Me
2315	2	0	二重結合	H, OH	H, H	H, H	Me	Me
2316	0	0	二重結合	H, OH	H, H	Me, Me	H	H
2317	1	0	二重結合	H, OH	H, H	Me, Me	H	H
2318	2	0	二重結合	H, OH	H, H	Me, Me	H	H
2319	0	0	二重結合	H, OH	H, H	H, H	H	OMe
2320	1	0	二重結合	H, OH	H, H	H, H	H	OMe
2321	2	0	二重結合	H, OH	H, H	H, H	H	OEt
2322	0	0	二重結合	H, OH	H, H	H, H	H	OEt
2323	1	0	二重結合	H, OH	H, H	H, H	H	OEt
2324	2	0	二重結合	H, OH	H, H	H, H	H	OEt
2325	0	1	二重結合	H, OH	H, H	H, H	H	H
2326	1	1	二重結合	H, OH	H, H	H, H	H	H
2327	2	1	二重結合	H, OH	H, H	H, H	H	H
2328	0	1	二重結合	H, OH	H, H	H, H	H	Me
2329	1	1	二重結合	H, OH	H, H	H, H	H	Me
2330	2	1	二重結合	H, OH	H, H	H, H	H	Me
2331	0	1	二重結合	H, OH	H, H	Me, Me	H	H
2332	1	1	二重結合	H, OH	H, H	Me, Me	H	H
2333	2	1	二重結合	H, OH	H, H	Me, Me	H	H
2334	0	1	二重結合	H, OH	H, H	Me, Me	Me	H
2335	1	1	二重結合	H, OH	H, H	Me, Me	Me	H
2336	2	1	二重結合	H, OH	H, H	Me, Me	Me	H
2337	0	1	二重結合	H, OH	H, H	H, H	H	OEt
2338	1	1	二重結合	H, OH	H, H	H, H	H	OEt
2339	2	1	二重結合	H, OH	H, H	H, H	H	OEt
2340	0	2	二重結合	H, OH	H, H	H, H	H	H
2341	1	2	二重結合	H, OH	H, H	H, H	H	H
2342	2	2	二重結合	H, OH	H, H	H, H	H	H

上記式 [1] で表されるビタミン D₃ 誘導体の製造は、例えば下記式 [2] で表されるアルデヒドと下記式 [3] および下記式 [4] で表される化合物とを塩基触媒存在下、アルドール反応させた後、必要により脱水、脱保護、還元、異性化などの反応を組合わせることにより行うことができる。



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_{10} 、 n 、 m は、前記式〔1〕の定義に同じであり、 R_{3a} 、 R_{4a} は、同一もしくは異なり、水素原子；水酸基；保護された水酸基； C_2 ～ C_8 アシルオキシ基； C_1 ～ C_7 アルキルオキシ基； C_1 ～ C_6 アルキルチオ基；または水酸基、保護された水酸基、 C_2 ～ C_8 アシルオキシ基、 C_1 ～ C_7 アルキルオキシ基で置換されていてもよい C_1 ～ C_7 アルキル基を表す。 R_{5a} 、 R_{6a} 、 R_{7a} 、 R_{8a} は、同一もしくは異なり、水素原子、水酸基、保護された水酸基、 C_1 ～ C_7 アルキル基または C_2 ～ C_8 アシルオキシ基を表す。 R_{9a} は水素原子、水酸基、保護された水酸基、 C_1 ～ C_7 アルキル基、または C_1 ～ C_6 アルキルチオ基を表す。]

上記式〔2〕で表されるアルデヒドと上記式〔3〕または上記式〔4〕で表される化合物とのアルドール反応、引き続いて R_{3a} ～ R_{9a} が保護された水酸基を表わす場合、必要によりこれを脱保護することにより、〔1〕（ $Z = [1a]$ ）／Aが水酸基でBが水素原子／XとYが一緒になって結合する炭素原子とともにカルボニル基）あるいは〔1〕（ $Z = [1b]$ ）／Aが水酸基でBが水素原子／XとYが一緒になって結合する炭素原子とともにカルボニル基）で表されるビタミンD₃誘導体、または〔1〕（ $Z = [1a]$ ）／AとBが一緒になって全体として二重結合（E体）／XとYが一緒になって結合する炭素原子とともにカルボニル基）、あるいは〔1〕（ $Z = [1b]$ ）／AとBが一緒になって全体として二重結合（E体）／XとYが一緒になって結合する炭素原子とともにカルボニル基）で表されるビタミンD₃誘導体を得ることができる。

〔1〕（ $Z = [1a]$ ）／Aが水酸基でBが水素原子／XとYが一緒になって結合する炭素原子とともにカルボニル基）あるいは〔1〕（ $Z = [1b]$ ）／Aが水酸基でBが水素原子／XとYが一緒になって結合する炭素原子とともにカルボニル基）で表されるビタミンD₃誘導体については、脱水反応を施すことにより〔1〕（ Z

= [1a] / AとBが一緒になって全体として二重結合（E体）/ XとYが一緒になって結合する炭素原子とともにカルボニル基）あるいは[1]（Z = [1b] / AとBが一緒になって全体として二重結合（E体）/ XとYが一緒になって結合する炭素原子とともにカルボニル基）で表されるビタミンD₃誘導体に変換することができる。
5

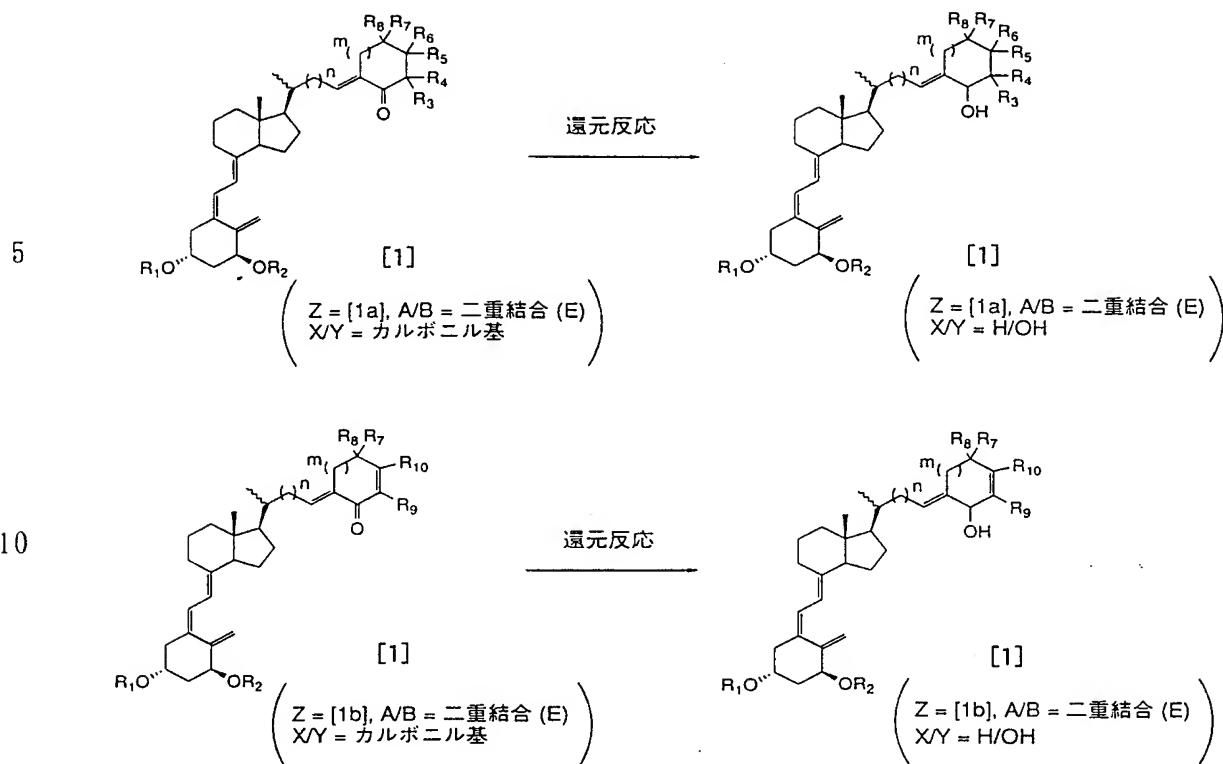
上記アルドール反応において、塩基触媒としては、例えば炭酸カリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基触媒；1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン（DBU）などの有機塩基触媒；リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシルアミド、ナトリウムヘキサメチルジシルアミドなどの有機金属塩基触媒を挙げることができる。これらの中でも、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、またはリチウムヘキサメチルジシルアミドを好ましいものとして挙げができる。これらの塩基触媒は原料のアルデヒドに対して0.1～10当量、好ましくは0.5～3当量用いられ、また必要に応じて反応を促進するための添加剤を反応系に加えてよい。ここで、上記式[2]で表されるアルデヒドと、上記式[3]、[4]で表される化合物とは化学量論的には等モル反応を行うが、反応を確実に完結させるためにどちらか一方入手容易な方を小過剰用いることが望ましい。
10
15
20

アルドール反応において用いられる有機溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒；ヘキサン、トルエン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の水溶性溶媒；またはこれらの混合溶媒等があげられ、化合物の溶解性、反応

性を考慮し選ぶことができる。反応温度は、一般に-78℃から溶媒の沸点の範囲が使用される。反応時間は用いる塩基触媒、反応溶媒および反応温度により異なり、通常、薄層クロマトグラフィー等の分析手段を用いて上記式〔3〕、〔4〕で表される化合物、あるいは上記式〔2〕で表されるアルデヒドのいずれかが消滅するまで行うことが望ましい。

脱水反応に用いる脱水剤としては、硫酸水素カリウム、シュウ酸、p-トルエンスルホン酸、ヨウ素、無水硫酸銅等の酸；チオニルクロライド、りん酸クロライド等のハロゲン化剤；あるいはメタンスルホニルクロリドなどのスルホン化剤などが挙げられ、アルドール付加体〔1〕（Z=〔1a〕／Aが水酸基でBが水素原子／XとYが一緒になって結合する炭素原子とともにカルボニル基）あるいは〔1〕（Z=〔1b〕／Aが水酸基でBが水素原子／XとYが一緒になって結合する炭素原子とともにカルボニル基）に対して1～10当量、好ましくは1～5当量用いられる。

このようにして得られた〔1〕（Z=〔1a〕／AとBが一緒になって全体として二重結合（E体）／XとYが一緒になって結合する炭素原子とともにカルボニル基）、または〔1〕（Z=〔1b〕／AとBが一緒になって全体として二重結合（E体）／XとYが一緒になって結合する炭素原子とともにカルボニル基）で表されるビタミンD₃誘導体の側鎖カルボニル基を還元することにより、以下に示すような〔1〕（Z=〔1a〕／AとBが一緒になって全体として二重結合（E体）／X、Yのどちらか一方が水素原子でもう一方が水酸基）、または〔1〕（Z=〔1b〕／AとBが一緒になって全体として二重結合（E体）／X、Yのどちらか一方が水素原子でもう一方が水酸基）で表されるビタミンD₃誘導体を得ることができる。



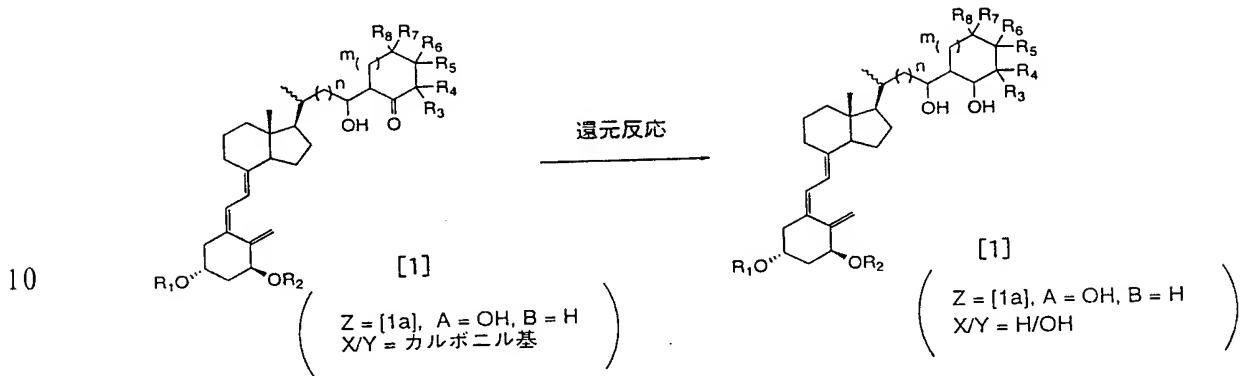
15

この還元反応には水素化ホウ素ナトリウム－セシウムクロリド、ジイソブチルアルミニウムヒドリド (DIBAH)、9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナン (9-BBN)、水素化 *n*-ブチルホウ素リチウム、K-セレクトライド、トリ-*i*-ブチルアルミニウムなどを用いることができる。

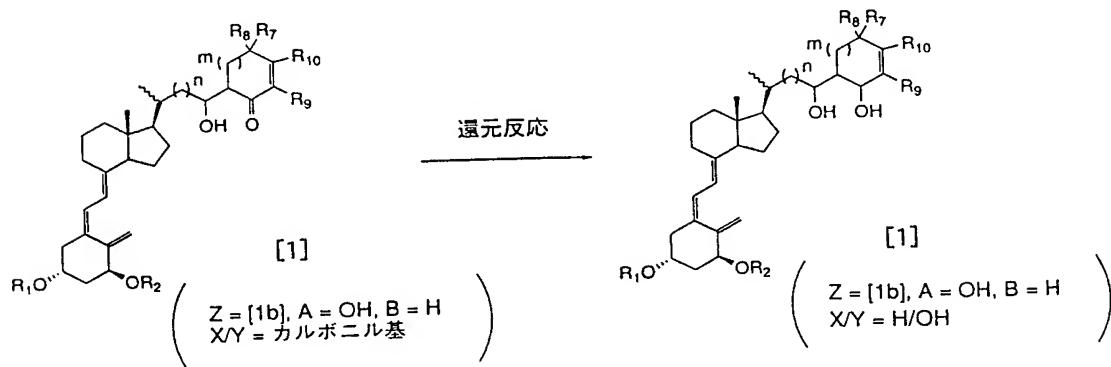
同様の還元反応は [1] ($Z = [1a]$ / A が水酸基で B が水素原子 / X と Y が一緒になって結合する炭素原子とともにカルボニル基) あるいは [1] ($Z = [1b]$ / A が水酸基で B が水素原子 / X と Y が一緒になって結合する炭素原子とともにカルボニル基) で表されるビタミン D₃ 誘導体についても行うことができ、その場合には下記に示すような [1] ($Z = [1a]$ / A が水酸基で B が水素原子 / X、Y のどちらか一方が水素原子でもう一方が水酸基)、または [1] ($Z = [1b]$ / A が水酸基で B が水素原子 / X、Y

のどちらか一方が水素原子でもう一方が水酸基) で表されるビタミン D₃ 誘導体を得ることができる。

5

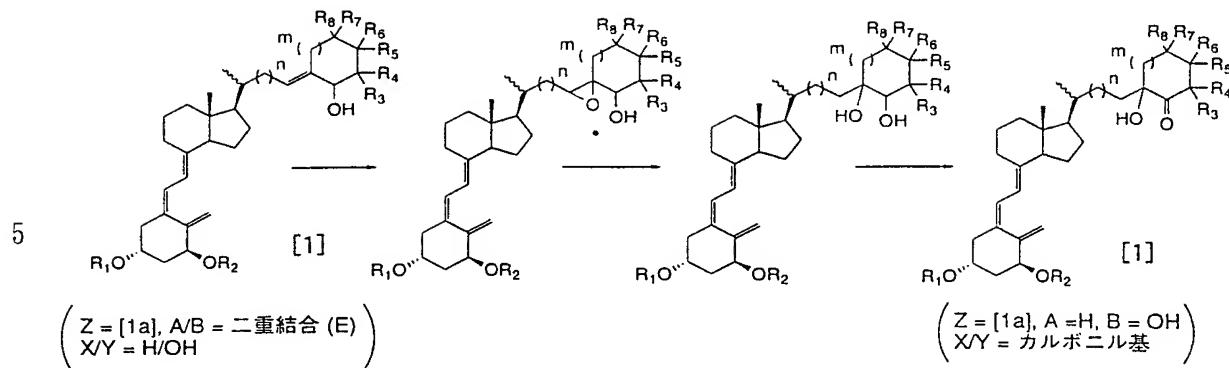


15

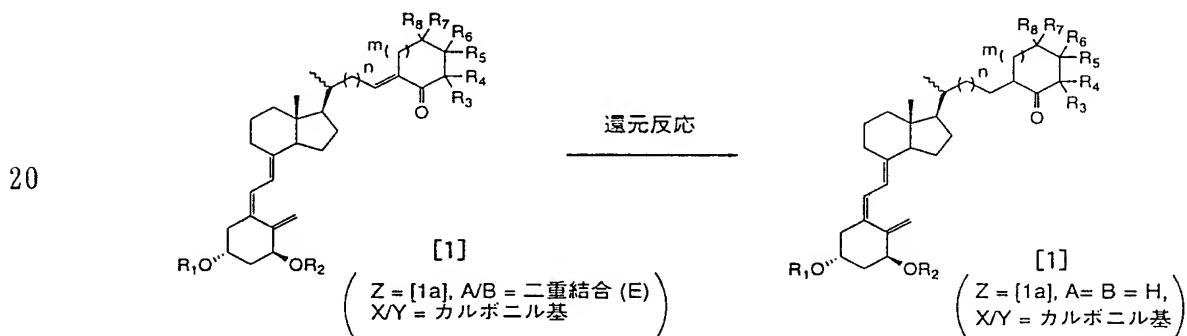


20

また上記の還元反応で得られた [1] ($Z = [1a]$ / A と B が一緒になって全体として二重結合 (E 体) / X、Y のどちらか一方が水素原子でもう一方が水酸基) は、側鎖ケトンの α 、 β 位に位置する二重結合をエポキシ化、エポキシ環を還元開環、ケトンの酸化を行うことにより、[1] ($Z = [1a]$ / A が水素原子で B が水酸基 / X、Y が一緒になって結合する炭素原子とともにカルボニル基) で表されるビタミン D₃ 誘導体を得ることができる。

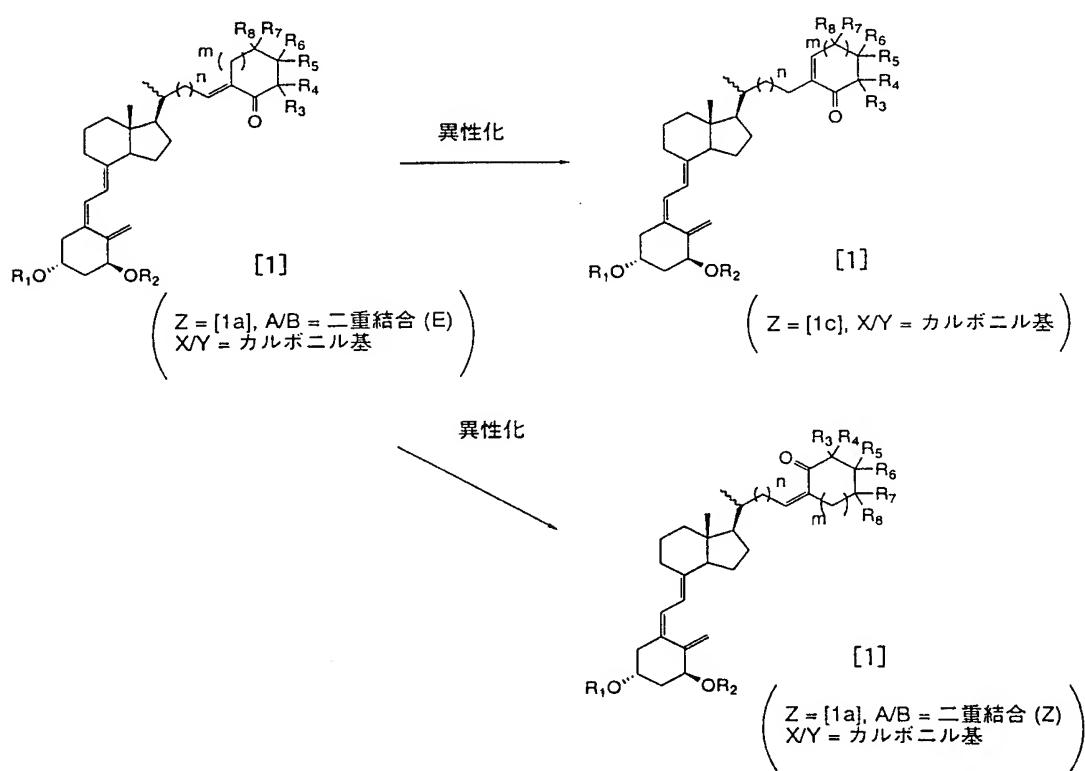


また、上記式 [1] ($Z = [1a]$ / AとBが一緒になって全体として二重結合 (E体) / XとYが一緒になって結合する炭素原子とともにカルボニル基) の側鎖ケトンの α 、 β 位に位置する二重結合を還元することにより、下記に示すような [1] ($Z = [1a]$ / AとBがともに水素原子 / XとYが一緒になって結合する炭素原子とともにカルボニル基) で表されるビタミンD₃誘導体を得ることができる。



25 この還元反応には水素化ホウ素ナトリウム、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 、 NaHTe 、トリ-*n*-ブチルすずヒドリド、K-セレクトライド、水素化アルミニウムヒドリド-塩化銅、バーチ還元などを用いることができる。

また、上記式 [1] ($Z = [1a]$ / AとBが一緒になって全体として二重結合 (E体) / XとYが一緒になって結合する炭素原子とともにカルボニル基) の側鎖ケトンの α 、 β 位に位置する二重結合を異性化することにより、下記に示すような [1] ($Z = [1c]$ / XとYが一緒になって結合する炭素原子とともにカルボニル基) で表されるビタミンD₃誘導体や [1] ($Z = [1a]$ / AとBが一緒になって全体として二重結合 (Z体) / XとYが一緒になって結合する炭素原子とともにカルボニル基) で表されるビタミンD₃誘導体を得ることができる。



この異性化反応には塩化ロジウムなどの遷移金属、紫外光などを用いることができる。

以上のようにして得られる上記式〔1〕で表される化合物は必要に応じて脱保護反応を行うことによりR₁、R₂が水素である上記5式〔1〕で表されるビタミンD₃誘導体に変換できる。

本発明のビタミンD₃誘導体の側鎖部分の変換法に関しては、実施例において詳細に示される。

脱保護反応は公知の方法（例えばCaverly、テトラヘドロン（Tetrahedron）、20巻、4609-4619頁、1987年）に準じて行うことができ、脱保護剤として例えばテトラブチルアンモニウムフロリド、ピリジニウムp-トルエンスルホネート、フッ化水素等を用いることができる。反応に用いられる有機溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒；ヘキサン、トルエン等の炭化水素系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒；N、N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の水溶性溶媒；またはこれらの混合溶媒等があげられ、化合物の溶解性、反応性を考慮し選ぶことができる。反応温度は、一般に-20℃から溶媒の沸点の範囲が使用される。反応時間は用いる脱水剤、脱保護剤、反応溶媒および反応温度により異なり、通常薄層クロマトグラフィー等の分析手段を用いて、出発原料が消失するまで行うことが望ましい。

また、この脱保護反応において、R₁およびR₂がトリ(C₁~C₇アルキル)シリル基である上記式〔1〕で表されるビタミンD₃誘導体を脱保護する場合、テトラフルオロボレートアルカリ金属塩と鉱酸の組み合わせからなる試剤で行うこともできる。テトラフルオロボレートアルカリ金属塩としては、リチウムテトラフルオロボレート、ナトリウムテトラフルオロボレート、カリウムテトラフルオロボレートが用いられ、鉱酸としては、塩酸、硫酸などを用いる

5 ことができる。テトラフルオロボレートアルカリ金属塩は脱保護する水酸基に対して1～3当量、鉱酸は0.05～3当量用いることが好ましい。反応溶媒、反応温度、反応時間は上記の脱保護反応と同様の条件が適用できるが、特に反応溶媒としてはアセトニトリルや塩化メチレンが、反応温度は0℃～室温、反応時間は10分～1時間程度が好ましい。

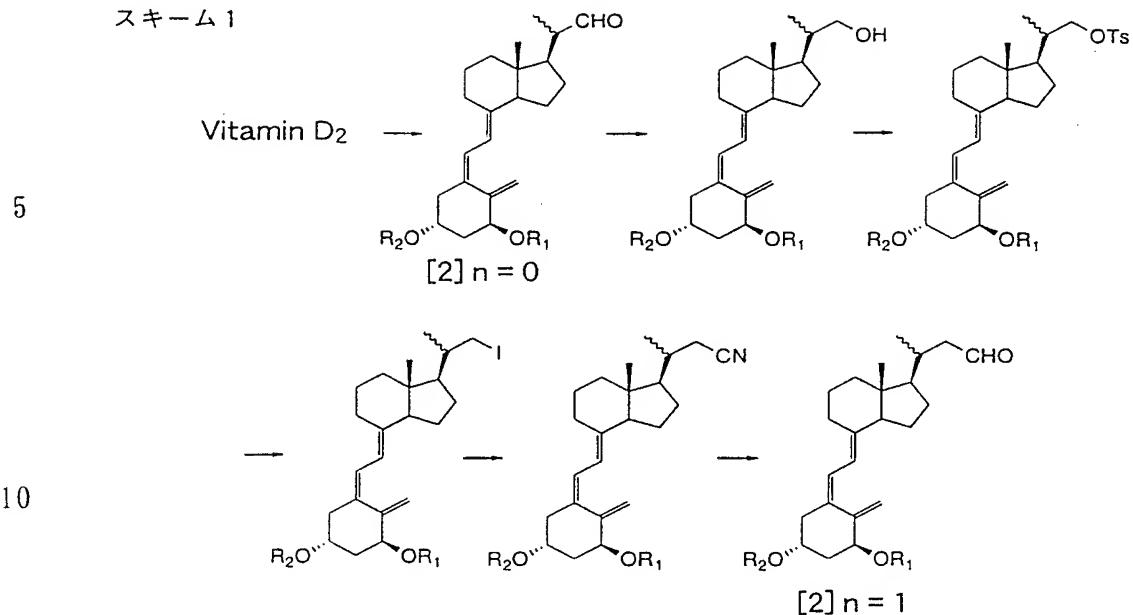
10 さらにこのテトラフルオロボレートアルカリ金属塩と鉱酸の組み合わせからなる試剤による脱保護反応は、1位および3位の水酸基がトリ(C₁～C₇アルキル)シリル基で保護されているビタミンD₃誘導体全般に適用することができる。

上記式〔2〕で表されるアルデヒドは、例えば下記のスキームに従って合成することができる。

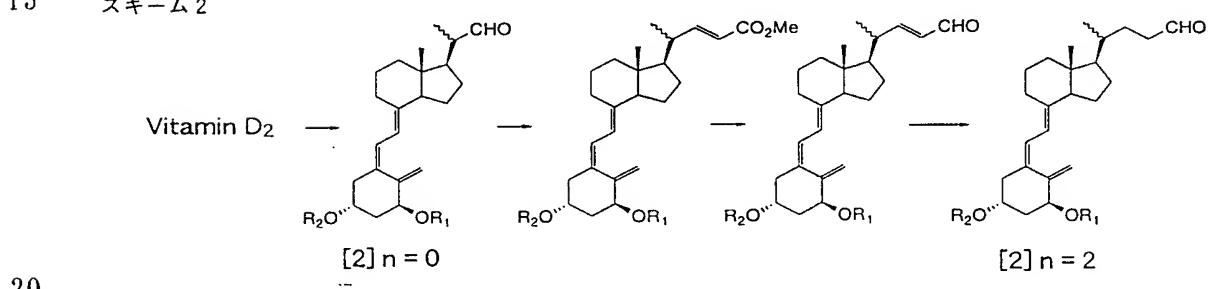
15 nが0であるアルデヒド化合物は、ビタミンD₂より公知の方法(国際公開WO 90/0991パンフレット; Caverly、テトラヘドロン(Tetrahedron)、20巻、4609～4619頁、1987年)によって得ることができる。nが1および2であるアルデヒド化合物は下記のスキーム1、スキーム2に示されるような公知の方法を組み合わせることにより得ることができる。

42

スキーム 1



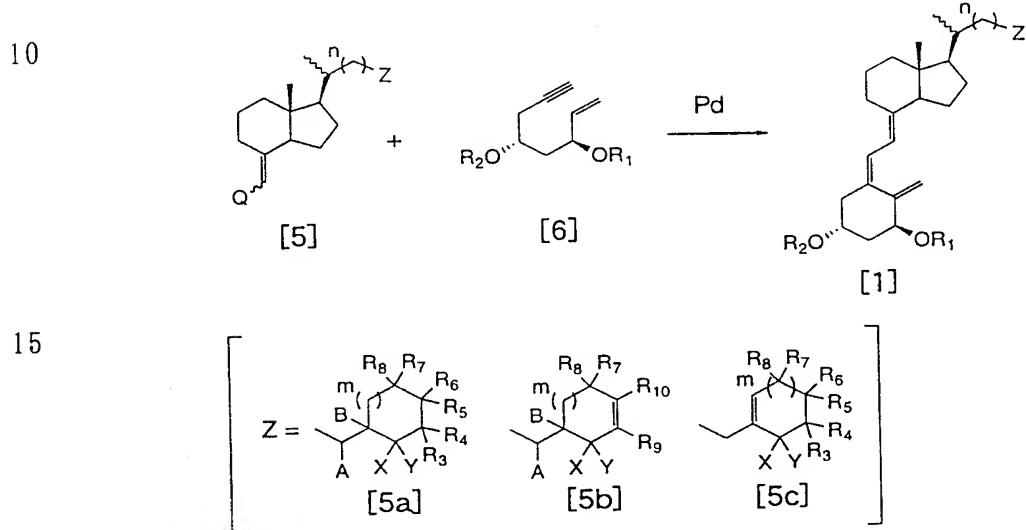
15 スキーム 2



また、上記式〔3〕、上記式〔4〕で表される化合物は市販品であるか、あるいは公知の方法を組合わせることにより得ることができる。

また、本発明における、上記式〔1〕で表されるビタミンD₃誘導体は以下の製造法によっても得ることができる。すなわち、下記式〔5〕で表される化合物と、下記式〔6〕で表されるエンイン化合物とをパラジウム触媒の存在下にカップリングさせることにより、上記式〔1〕で表されるビタミンD₃誘導体を得ることができる。

また必要に応じて脱保護反応を行うことによりR₁、R₂が水素原子である上記式〔1〕で表されるビタミンD₃誘導体に変換することができる。



20 [上記式中、R₁～R₁₀、A、B、X、Y、n、およびmは上記式〔1〕の定義に同じ。Qは臭素原子またはヨウ素原子を表す。]

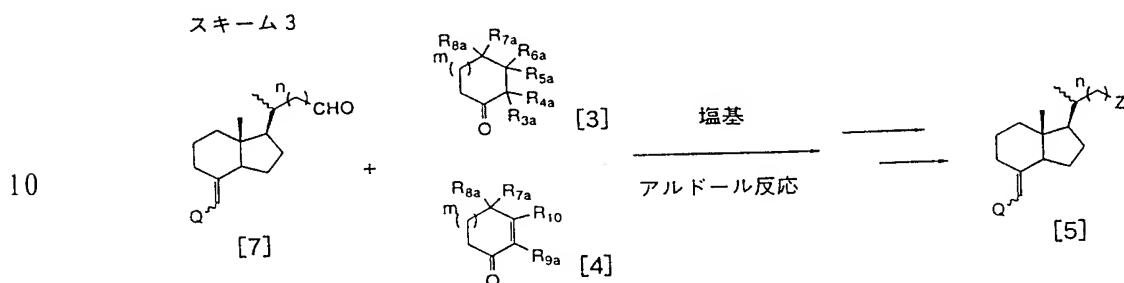
25 カップリング反応に用いられるパラジウム触媒は、例えば0価または2価の有機パラジウム化合物と三置換リン化合物（モル比1：1～1：10）の混合物が用いられる。そのようなパラジウム化合物としては、例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウムクロロホルム、酢酸パラジウムを挙げることができる。また、三置換リン化合物としてはトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンを挙げるこ

とができる。好ましいパラジウム触媒としては、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウムクロロホルムとトリフェニルホスフィン（1：1～1：10）の組み合わせを挙げることができる。また、パラジウム触媒は上記式〔5〕で表される化合物に対して1～10
5 モル%、好ましくは5～30モル%の範囲で使用される。ここで、上記式〔5〕で表される化合物と、上記式〔6〕で表されるエンイン化合物とは化学量論的には等モル反応を行うが、反応を確実に完結させるためにどちらか一方、入手容易な方を小過剰用いることが望ましい。

10 カップリング反応に用いられる有機溶媒としては、ヘキサン、トルエン等の炭化水素系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の水溶性溶媒；またはこれらの混合溶媒等があげられ、いずれも十分に脱気した後に使用することが好ましい。反応温度は、一般に室温から溶媒の沸点の範囲が使用される。反応時間は用いる反応溶媒および反応温度により異なり、通常、薄層クロマトグラフィー等の分析手段を用いて上記式〔5〕で表されるシクロアルカノン化合物、あるいは上記式〔6〕で表されるエンイン化合物のいずれかが消滅するまで行うことが望ましい。また、パラジウム触媒に加えて、
15 ハロゲン化水素を捕捉するために、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン等の塩基の存在下に反応を行うことが望ましい。かかる塩基の量としては、上記式〔5〕で表されるシクロアルカノン化合物に対して1当量以上が好ましく、必要により溶媒と兼用することもできる。また、脱保護反応は前述の方法に準じて行うこと
20 ができる。

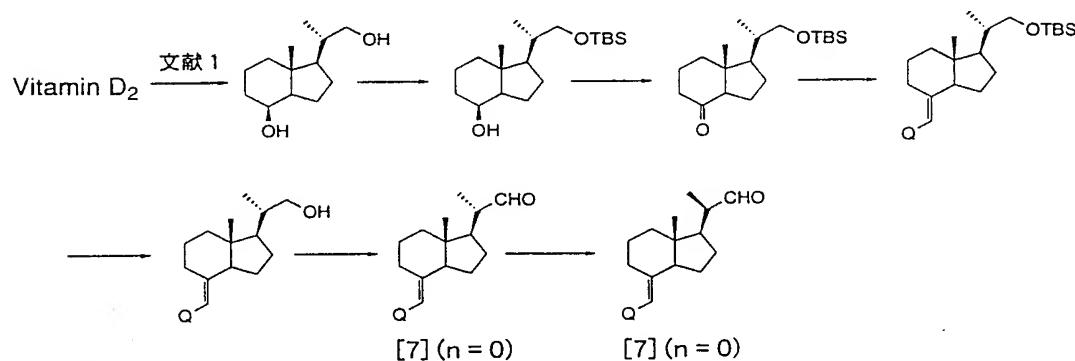
本製造方法において原料として用いられる上記式〔5〕で表される化合物は、例えば下記のスキーム3に示すように、下記式〔7〕で表される化合物と〔3〕あるいは〔4〕で表わされる化合物とを

アルドール反応させた後、必要により脱水、脱保護、還元、異性化反応などを行うことにより得ることができる。これらの反応は、基本的には前述した上記式 [2] で表される化合物と上記式 [3] あるいは上記式 [4] で表わされる化合物とのアルドール反応、および必要により引き続いて行われる脱水、脱保護、還元、異性化反応などによる上記式 [1] で表わされる化合物の製造法と同じである。



さらに上記スキーム 3 における化合物 [7] は下記のスキーム 4 (n = 0)、スキーム 5 (n = 1)、スキーム 6 (n = 2) に示されるような公知の方法を組み合わせることにより得ることができる。

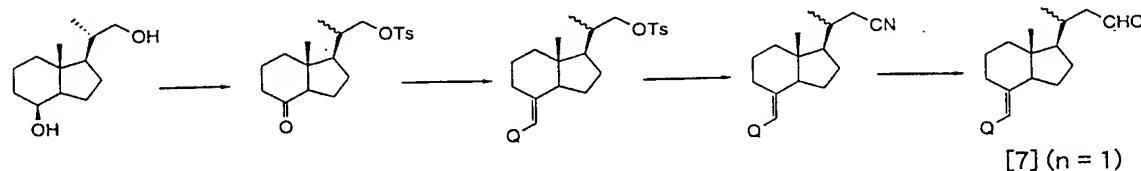
スキーム 4



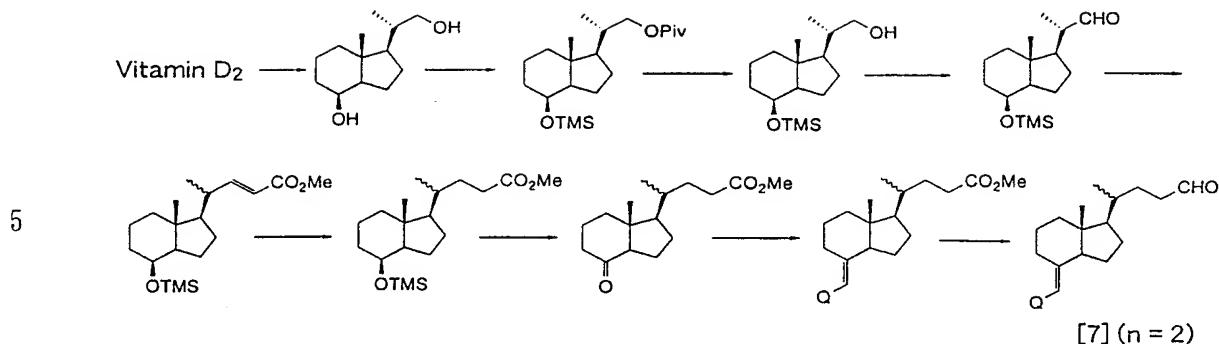
(文献 1)

ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.), 51巻, 1264頁, 1986年

スキーム 5



スキーム 6



また、上記式〔3〕および上記式〔4〕で表される化合物は、市販品であるか、あるいは公知の方法を組合わせることにより得るこ
10 とができる。

以上のようにして得られたビタミンD₃誘導体は、必要に応じて前述のような医薬上許容される溶媒和物に変換することができる。

また、本発明は治療有効量の上記ビタミンD₃誘導体を含有する
15 炎症性呼吸器疾患の治療剤であり、それを用いた該疾患の治療方法
である。

本発明の治療剤ないし治療方法の対象となる炎症性呼吸器疾患としては、例えば急性上気道感染症、慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、慢性下気道感染症、肺気腫、肺炎、喘息、肺結核後遺症、急性呼吸窮迫症候群、および肺線維症からなる群から選ばれる1種または2種以上の炎症性呼吸器疾患を挙げることができる。

これらの中でも、本発明の対象の炎症性呼吸器疾患としては、例えばかぜ、急性咽頭炎、急性鼻炎、急性副鼻腔炎、急性扁桃炎、急性喉頭炎、急性喉頭蓋炎および急性気管支炎からなる群から選ばれる1種または2種以上の急性上気道感染症、または例えば慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎および気管支拡張症からなる群から選ばれる1種または2種以上の慢性下気道感染症が好ましいものとして挙げられる。

また、本発明は治療有効量の上記ビタミンD₃誘導体を有効成分として含有する悪性腫瘍の治療剤であり、それを用いた該疾患の治療方法である。この治療剤は、癌の診断確定後に腫瘍部位の縮小あるいは増殖を抑制するために、また、外科手術や放射線治療後の癌再発予防のために投与することができる。なお、対象となる悪性腫瘍の種類は特に限定されないが、特に、白血病、大腸癌、前立腺癌、乳癌、肺癌、脳腫瘍、メラノーマを好ましいものとして挙げることができる。

さらに本発明は治療有効量のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物を含有する、関節リューマチ、骨粗鬆症、真性糖尿病、高血圧症、脱毛症、アクネ、乾癬症、皮膚炎からなる群から選ばれる疾患の治療剤であり、それを用いた該疾患群の治療方法である。

本発明の各種疾患の治療剤は経口的に、あるいは静脈内、皮下、筋肉内、経皮、経鼻、直腸内等の非経口的に、または吸入によって投与することができる。

経口投与のための剤型としては、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、カプセル剤などがある。

錠剤を調製する際には常法に従ってラクトース、スターチ、炭酸カルシウム、結晶性セルロース、あるいはケイ酸などの賦形剤；カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、リン酸カルシウム、あるいはポリビニルピロリドン等の結合剤；アルギン酸ナトリウム、重ソウ、ラウリル硫酸ナトリウムやステアリン酸モノグリセライド等の崩壊剤；グリセリン等の潤滑剤；カオリン、コロイド状シリカ等の吸収剤；タルク、粒状ホウ酸などの潤滑剤などの添加剤が用いられて製剤化される。

丸剤、散剤または顆粒剤も上記と同様添加剤を用いて常法に従つて製剤化される。

液剤、懸濁剤、シロップ剤などの液体製剤も常法に従って製剤化される。担体としては例えばトリカプリリン、トリアセチン、ヨード化ケシ油脂肪酸エステル等のグリセロールエステル類；水；エタノール等のアルコール類；流動パラフィン、ココナッツ油、大豆油、
5 ゴマ油、トウモロコシ油等の油性基剤が用いられる。

カプセル剤は散剤、顆粒剤、液体製剤等をゼラチン等のカプセルに充填することにより成型される。

静脈内、皮下、筋肉内投与の剤型としては無菌の水性あるいは非水溶性溶液剤などの形態にある注射剤がある。水溶性液剤は例えば生理食塩水などが用いられる。非水溶性液剤は、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコールまたはオリーブ油のような植物油、オレイン酸エチル、ヨード化ケシ油脂肪酸エステルのような注射しうる有機エステル類などが用いられる。これらの製剤には必要に応じて等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定剤などが添加され、またバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合、あるいは照射等の処理を適宜行うことによって無菌化できる。また無菌の固形製剤を製造し、使用直前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することができる。

さらに、本発明化合物は、 α 、 β 、または、 γ -シクロデキストリンあるいはメチル化シクロデキストリン等と包接化合物を形成して使用することもできる。またリポ化の形態にした注射剤でもよい。

経皮投与用薬剤の剤形としては、軟膏、クリーム、ローション、液剤等が挙げられる。

軟膏の基剤としては、例えばヒマシ油、オリーブ油、ゴマ油、サフラン油などの脂肪油；ラノリン；白色、黄色もしくは親水ワセリン；ロウ；オレイルアルコール、イソステアリルアルコール、オクチルドデカノール、ヘキシルデカノールなどの高級アルコール類；グリセリン、ジグリセリン、エチレングリコール、プロピレン

グリコール、ソルビトール、1,3-ブタンジオールなどのグリコール類などが挙げられる。また本発明化合物の可溶化剤としてエタノール、ジメチルスルホキシド、ポリエチレングリコールなどを用いてもよい。また必要に応じて、パラオキシ安息香酸エステル、安息香酸ナトリウム、サリチル酸、ソルビン酸、ホウ酸などの保存剤；ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエンなどの酸化防止剤などを用いてもよい。

また、経皮吸収促進を図るため、ジイソプロピルアジペート、ジエチルセバケート、エチルカプロエート、エチルラウレートなどの吸収促進剤を加えてもよい。また、安定化を図るため、本発明化合物は α 、 β または γ -シクロデキストリンあるいはメチル化シクロデキストリン等と包接化合物を形成して使用することもできる。

軟膏は通常の方法によって製造することができる。クリーム剤としては水中油型クリーム剤の形態が本発明化合物の安定化を図るうえで好ましい。またその基剤としては、前述した如き、脂肪油、高級アルコール類、グリコール類などが用いられ、またジエチレングリコール、プロピレングリコール、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウムなどの乳化剤が用いられる。さらに、必要に応じて前述したような保存剤、酸化防止剤などを添加してもよい。また、軟膏剤の場合と同様に、本発明化合物をシクロデキストリン、メチル化シクロデキストリンの包接化合物として用いることもできる。クリーム剤は通常の方法によって製造することができる。

ローション剤としては、懸濁型、乳剤型、溶液型ローション剤が挙げられる。懸濁型ローション剤は、アルギン酸ナトリウム、トランガント、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどの懸濁化剤を用い、必要に応じて酸化防止剤、保存剤などを加えて得られる。

乳化型ローション剤は、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ポリソ

ルベート 80、ラウリル硫酸ナトリウムなどの乳化剤を用い、通常の方法で得られる。溶剤としては、本発明化合物をエタノールなどのアルコール溶液に溶解し、必要に応じて酸化防止剤、保存剤などを添加したものが挙げられる。

5 これらの剤形以外でも、パスタ剤、パップ剤、エアゾール剤等の剤形が挙げられる。かかる製剤は通常の方法によって製造することができる。

経鼻による投与の製剤は、液状または粉末状の組成物として与えられる。液状剤の基剤としては水、食塩水、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液等が用いられ、さらに界面活性剤、酸化防止剤、安定剤、保存剤、粘性付与剤を含んでいてもよい。粉末状剤の基剤としては、水吸収性のものが好ましく、例えば、水易溶性のポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸カリウム、ポリアクリル酸アンモニウムなどのポリアクリル酸塩類、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース低級アルキルエーテル類、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、アミロース、プルランなどが、また水難溶性の結晶セルロース、 α -セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース類、ヒドロキシプロピン澱粉、カルボキシメチル澱粉、架橋澱粉、アミロース、アミロペクチン、ペクチンなどの澱粉類、ゼラチン、カゼイン、カゼインナトリウムなどのタンパク類、アラビアガム、トラガントガム、グルコマンナンなどのガム類、ポリビニルポリピロリドン、架橋ポリアクリル酸およびその塩、架橋ポリビニルアルコールなどが挙げられ、これらを混合して用いてもよい。さらに粉末状剤には、酸化防止剤、着色剤、保存剤、防腐剤、矯腐剤等を添加してもよい。かかる液状剤、粉末状剤は例えばスプレー器具等を用いて投与することができる。

直腸内投与のためには、ゼラチンソフトカプセルなどの通常の坐剤が用いられる。

また、吸入のためには、スプレー、ネブライザー、アトマイザー等の投与装置を用いて、本発明の有効成分のビタミンD₃誘導体を5単独または適当な生体適合性の賦形剤と組み合わせて粉末状または液状組成物として疾患部位に投与することができる。あるいはフロン等のエアロゾル用噴射剤に懸濁することによって疾患部位に投与することもできる。

本発明の有効成分の治療有効量は、投与経路、患者の年齢、性別、10対象疾患、その疾患の程度によって異なるが、通常0.001～100μg／日程度、より好適には0.1～10μg／日程度であり、投与回数は通常1～3回／日であり、このような条件を満足するよう15に製剤を調製するのが好ましい。

なお、本発明の各種疾患の治療剤は、既存の薬剤と併用すること15も可能である。

本発明の上記式〔1〕で表されるビタミンD₃誘導体の炎症性呼吸器疾患への有用性は、後記実施例に具体的に示すように、炎症性肺疾患モデルとして汎用されているLPS惹起肺炎症ハムスターを20用いた実験において示された。すなわち、本発明の化合物はLPSで惹起した肺炎症を気道内投与および経口投与において有意に抑制することがわかった。

また、本発明の上記式〔1〕で表されるビタミンD₃誘導体の悪性腫瘍への有用性は、後記実施例に具体的に示すようにヒト白血病細胞（HL-60）、ヒト大腸癌細胞（HT-29）、癌細胞移植マウスを用いた実験において示された。すなわち、本発明のビタミンD₃誘導体はヒト白血病細胞（HL-60）の分化誘導作用、ヒト大腸癌細胞（HT-29）の増殖抑制作用を示し、癌細胞移植マ

ウスの癌細胞増殖を経口投与において抑制することがわかった。

一方、一般に活性型ビタミンD₃化合物で最も懸念される副作用は血中カルシウム濃度の上昇であるが、本発明の化合物の血中カルシウム濃度上昇作用は、1 α 、25-ジヒドロキシビタミンD₃と比較して顕著に低減されていることが明らかになった。例えば、ラット経口投与において、本発明のビタミンD₃誘導体の血中カルシウム濃度上昇作用は、1 α 、25-ジヒドロキシビタミンD₃と比較して、

化合物	N o.	1 1 0 1	で 1 / > 5 0 0
10 化合物	N o.	1 1 0 5 b	で 1 / 1 7
化合物	N o.	1 1 1 0 b	で 1 / 1 1 1
化合物	N o.	1 1 1 2 b	で 1 / 2 7
化合物	N o.	1 1 2 6 b	で 1 / 4 7
化合物	N o.	1 1 2 6 d	で 1 / 1 1 5
15 化合物	N o.	1 1 2 7 a	で 1 / 4 1
化合物	N o.	1 1 2 7 b	で 1 / 7 9
化合物	N o.	1 1 2 8 a	で 1 / 1 6
化合物	N o.	1 1 2 8 b	で 1 / 1 1
化合物	N o.	1 1 2 9 b	で 1 / 5 5
20 化合物	N o.	1 1 3 0 b	で 1 / 1 1
化合物	N o.	1 1 3 1 a	で 1 / 1 0
化合物	N o.	1 4 0 1 a	で 1 / 1 5 8 である。

以上のことから、上記式〔1〕で表されるビタミンD₃誘導体は、抗炎症作用発現濃度や抗悪性腫瘍作用発現濃度と、血中カルシウム濃度上昇作用発現濃度の分離が実現されており、副作用も発現しないと考えられる。

以上より、上記式〔1〕で表されるビタミンD₃誘導体を有効成分として含有する治療剤は炎症性呼吸器疾患や悪性腫瘍に対して有

用であるといえる。

ところで活性型ビタミンD₃は細胞代謝に対して種々の作用を有することが報告されているが、それらの例として、例えば、細胞の成熟および分化の刺激（田中ら、（バイオケミカル・ジャーナル

5 (Biochem. J.)、204巻、713-719頁、1982年；Amentoら、ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション (J. Clin. Invest.)、73巻、731-739頁、1984年；

Colstonら、エンドクリノロジー (Endocrinology)、108巻、1083-1086頁、1981年；Abeetlら、プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ (Proc. Natl. Acad. Sci.)、78巻、4990-4994頁、1

981年）、およびインターロイキン-2産生阻害などの免疫抑制作用 (Rigby、イミュノロジー・トゥデー (Immunology Today)、9巻、54-58頁、1988年）を挙げることができる。さらに

15 免疫相乗作用も認められており、殺菌性酸素代謝物の産生および白血球の走化性反応を刺激することが見いだされている。

上記式〔1〕で表されるビタミンD₃誘導体においても上述のように細胞分化誘導能を有することが確認されている。このことにより上記式〔1〕で表されるビタミンD₃誘導体は例えば乾癬症、関節リューマチ、皮膚炎などの炎症性疾患および自己免疫性疾患、感染症（とりわけ細菌性、ウイルス性および真菌性）の化学療法における補助剤、および単核食細胞が関連するその他の治療様相におけるような種々の領域での治療の可能性を有する。

さらに活性型ビタミンD₃が有効とされている高血圧症の治療 (Lindら、アクタ・メディカル・スカンジナビア (Acta Med. Scand.)、222巻、423-427頁、1987年) および真性糖尿病の治療 (Inomataら、ボーンミネラル (Bone Mineral)、1巻、187-192頁、1986年)、また毛髪成長の促進（ランセッ

ト (Lancet) 、3月4日、478頁、1989年) やアクネの治療 (Malloy ら、トリコンチネンタル・ミーティング・フォー・インベスティゲーティブ・デルマトロジー (Tricontinental Meeting for Investigative Dermatology) 、ワシントン、1989年) に
5 対しても同様に有効であることが期待できる。

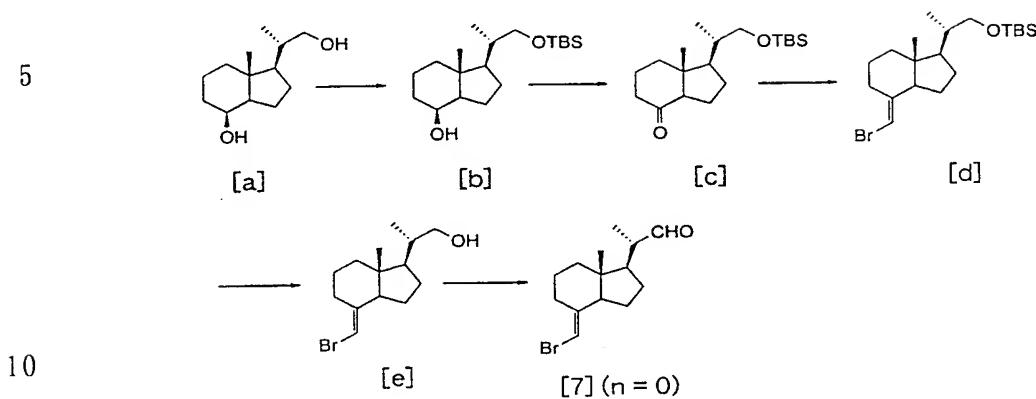
本発明の上記式 [1] で表されるビタミンD₃誘導体の中には、
1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃レセプターとの結合能が 1
 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃に対して同程度から約 1/5
0 と非常に高いものがあり、高いビタミンD₃様作用が期待できる。

10 他の細胞系を用いた評価系においても、例えば化合物N○. 11
27aは、マウス骨芽細胞株 (M C J T) でのコラーゲン合成および非コラーゲン蛋白合成を用量依存的に促進した。このコラーゲン
合成促進作用は 1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃よりも強か
った。さらにその化合物においては、ヒト骨芽細胞 (S A M - 1)
15 において石灰化促進作用も認められている。また破骨細胞の形成促
進作用を評価したところ、化合物N○. 1128a、化合物N○.
1130aにおいては著明な破骨細胞形成促進効果がみられた。こ
れは、破骨細胞形成促進に伴い骨代謝回転を活性化させることによ
り、これらの化合物が骨粗鬆症治療薬にもなり得ることを示唆して
20 いる。

実施例

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は
これらに限定されるものではない。各実施例における化合物N○.
25 は、前記表1-1～1-14、表2-1～2-3に示した化合物N
○. を示す。化合物N○. にアルファベットのついているものは、
それらの立体異性体 (幾何異性体を含む) である。

[参考例 1]

化合物 [7] (n = 0) の製造

[a] 2.15 g を室温で 50 ml の塩化メチレンに溶解させ、これを氷冷した。ここへ 1.58 g のジイソプロピルエチルアミン、1.54 g の t-ブチルジメチルシリルクロリドを順次加え、室温に昇温し終夜攪拌した。これを氷冷した水へ注ぎ、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、未精製の [b] を得た。

得られた [b] を 20 ml の塩化メチレンに溶解させ、氷冷した。ピリジニウムクロロクロメート (PCC) 3.3 g とセライト約 3 g の混合物を加え、室温に昇温した。2.5 時間攪拌した後反応液を濾過した。ろ液を濃縮し、シリカゲルカラム (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) にて精製を行い、[c] 3.2 g を得た。収率 98 %。

25 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.33 (dd, J = 2.6, 9.6 Hz, 1 H), 2.57 (d, J = 2.6, 9.6 Hz, 1 H), 2.27 (dd, J = 2.6, 6.3 Hz, 1 H), 1.23-2.29 (m, 1 H), 1.03 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.65 (s, 3 H), 0.03 (s, 6 H)

モレキュラーシーブス 4 A 0. 45 g を入れた容器を、減圧下、ヒートガンで加熱し、乾燥した。これにプロモメチルトリフェニルホスフィンプロミド 13. 26 g とテトラヒドロフラン 70 ml をくわえ、-70 °C に冷却した。ナトリウムビストリメチルシリルアミドの 1 M テトラヒドロフラン溶液を 26 ml 滴下し、徐々に温度を -40 °C まで昇温した。これをまた -78 °C に冷却し、-15 °C に冷却した [c] 1. 23 g のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液にカニューレを通じて滴下した。滴下終了後さらに 30 分そのまま攪拌を続けた。反応液をシリカゲルを懸濁させたヘキサンに注ぎ、これをセライト濾過し、酢酸エチルでシリカゲルを洗浄した。ろ液の溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラム (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 1 ~ 10 : 1) にて精製を行うと [d] がトリフェニルホスフィンとの混合物として得られた。

得られた [d] を塩化メチレン 5 ml とアセトニトリル 5 ml に溶解し、0 °C に冷却した。これにリチウムテトラフルオロボレート 73.9 mg を加えた後、濃硫酸をアセトニトリルで希釈したもの滴下した。[d] が薄層クロマトグラフィー (TLC) 上で観測されなくなったら、水と飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラム (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 ~ 4 : 1) にて精製すると [e] が 660 mg 得られた。収率 59%。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 5.66 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 3.65 (dd, J = 3.3, 10.6 Hz, 1 H), 3.40 (dd, J = 6.6, 10.6 Hz, 1 H), 2.85-2.90 (m, 1 H), 1.23-2.03 (m, 12 H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.59 (s, 3 H)

得られた [e] 660 mg をアセトン 18 ml に溶解した。これ

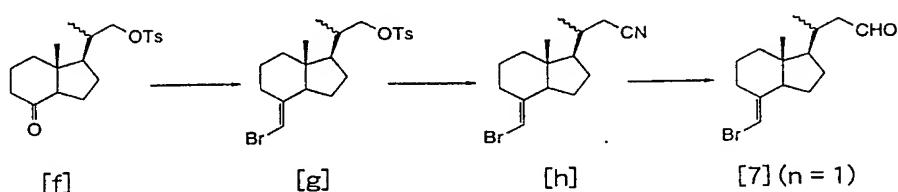
にN-メチルモルホリン-N-オキサイド546mgとトリストリフェニルホスフィンルテニウム(II)クロリド67mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応液をシリカゲルを懸濁させたエーテルにそそぎ、セライト濾過した。ろ液を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラム(ヘキサン:酢酸エチル=30:1~1:1)にて精製すると、目的物が432mgが得られた。収率67%。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 9.59 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H), 5.68 (s, 1 H), 2.88-2.93 (m, 1 H), 2.32-2.42 (m, 1 H), 2.01-2.10 (m, 2 H), 1.33-1.98 (m, 9 H), 1.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 0.61 (s, 3 H)

[参考例2]

化合物[7] (n=1) の製造

15



20

100mlナスフラスコにブロモメチレントリフェニルホスホニウムブロミド2.39gをとり、乾燥したTHF40mlを加えて攪拌し、-70℃に冷却した。1Mのナトリウムヘキサメチルジシラジド/THF溶液5.28mlを滴下して、同温度で1時間攪拌した。次に[f]300mgを乾燥したTHF10mlに溶かした溶液を滴下した。冷却バスをはずして1時間攪拌した。次にヘキサンを加えて不溶物を濾別し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラム(ヘキサン:酢酸エチル=14:1~9:1)で精製し、[g]を178mg(収率48%)得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.78 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.35 (d, J = 8 Hz, 2 H), 5.64 (s, 1 H), 3.96 (dd, J = 3, 9 Hz, 1 H), 3.82 (dd, J = 6, 9 Hz, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 0.99 (d, J = 7 Hz, 3 H), 0.53 (s, 3 H)

5

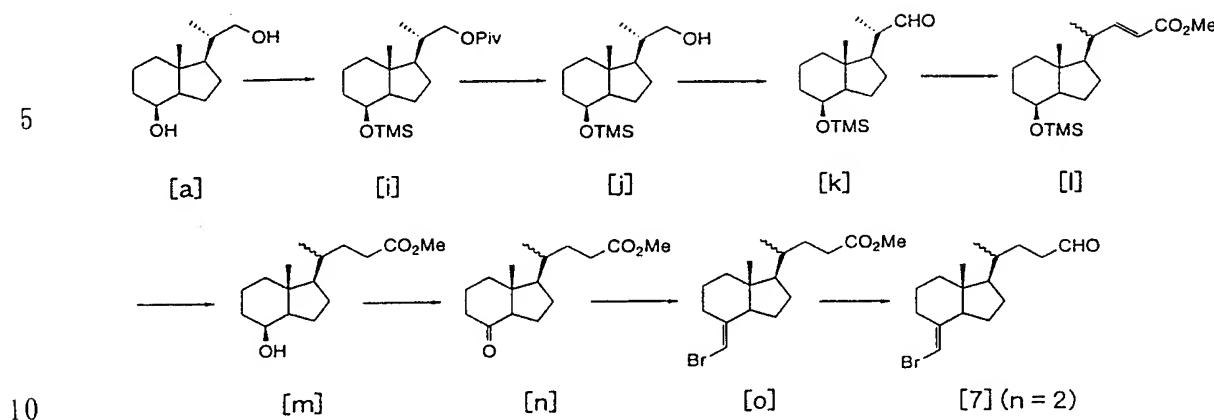
50 ml ナスフラスコに [g] を 178 mg とり、DMF 6 ml を加えて溶解した。ここに KCN 215 mg を投入し、50 °C で 24 時間攪拌した。反応液に水 50 ml を加え、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、溶媒を減圧下留去して、粗体 110 mg を得た。これをシリカゲルカラム（ヘキサン：酢酸エチル = 14 : 1）で精製を行い、[h] を 84 mg（収率 69%）を得た。

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 5.67 (s, 1 H), 2.86-2.91 (m, 1 H), 2.21-2.35 (m, 2 H), 1.18 (d, J = 6 Hz, 3 H), 0.59 (s, 3 H)

15 25 ml ナスフラスコに [h] 84 mg をとり、乾燥したジクロロメタン 5 ml を加えて溶解した。-70 °C に冷却し、1.5 M のジイソブチルアルミニウムヒドリド／トルエン溶液 660 μl を滴下した。同温度で 1 時間攪拌し、飽和硫酸ナトリウム水 0.5 ml、メタノール 0.3 ml、2 N の塩酸 0.5 ml、酢酸エチル 1.5 ml を加えて 30 分攪拌した。反応液をセライト濾過し、ろ液を飽和塩化アンモニウム水、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、溶媒を減圧留去して、目的物を 85 mg 得た。

[参考例 3]

化合物 [7] (n = 2) の製造



[a] 10.05 g をピリジン 80 ml に溶解し、これを 0 °C に冷却し、トリメチルアセチルクロリド 6.1 ml を加え、1 時間攪拌した。次にトリメチルシリルクロリド 6.6 ml を加えて、さらに 1 時間攪拌した。反応溶液を氷水に注ぎ、エーテルで抽出した。有機層を飽和硫酸水素カリウム溶液で洗浄し、続いて水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮すると未精製の [i] が得られた。

得られた [i] のエーテル溶液を 0 °C の t-ブトキシカリウム 2.1.2 g、水 2 ml のエーテル (270 ml) の懸濁液に滴下した。そのまま室温まで昇温し、一晩攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、エーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラム (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) で精製し、[j] 12.86 g が得られた。収率 96%。

25

¹H NMR (CDCl₃) δ : 4.00 (br, 1 H), 3.63 (dd, J = 3.3, 10.6 Hz, 1 H), 3.36 (dd, J = 6.9, 10.6 Hz, 1 H), 1.10-1.96 (m, 13 H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.90 (s, 3 H), 0.05 (s, 9 H)

得られた [j] を参考例 1 の [e] から [7] (n = 0) への変換と同様の処理を行い、[k] を得た。

5 ^1H NMR (CDCl₃) δ : 9.58 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 4.02 (br., 1 H), 2.31-2.41 (m, 1 H), 1.24-1.83 (m, 12 H), 1.09 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 0.06 (s, 9 H)

10 得られた [k] 3.46 g のトルエン (70 ml) 溶液にメチル (トリフェニルホスホラニリデン) アセテート 12.24 g を加え 15 て、一晩加熱還流した。不溶物を濾過したのち溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラム (ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 1) で精製すると、[1] 3.88 g が得られた。収率 94 %。

15 ^1H NMR (CDCl₃) δ : 6.84 (dd, J = 8.9, 15.5 Hz, 1 H), 5.74 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 3.99 (br., 1 H), 3.72 (s, 3 H), 2.21-2.30 (m, 1 H), 1.11-1.96 (m, 12 H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.05 (s, 9 H)

20 得られた [1] 2.08 g をメタノール 10 ml と酢酸エチル 5 ml に溶解した。濃塩酸 1 滴を加え、パラジウム-炭素を約 100 mg 加え、系内を水素置換した。そのまま室温で一晩攪拌したのち、反応液を濾過し、ろ液を濃縮した。残さをシリカゲルカラム (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、[m] 1.58 g を得た。 収率 96 %。

15 ^1H NMR (CDCl₃) δ : 4.08 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 1.05-2.42 (m, 17 H), 0.93 (s, 3 H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3 H)

ピリジニウムダイクロメート (PDC) 3.64 g をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、0 °C に冷却した。これに、上記のようにして得られた [m] 1.29 g のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を滴下し、そのまま 2 時間攪拌した。反応溶液をシリカゲルで懸濁させたヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 の溶液に注ぎ、この溶液をセライト濾過し、ろ液を濃縮した。残さをシリカゲルカラム (ヘキサン：酢酸エチル = 8 : 1 ~ 4 : 1) で精製し、[n] 1.24 g を得た。収率 97 %。

10 ^1H NMR (CDCl₃) δ : 3.67 (s, 3 H), 1.26-2.48 (m, 17 H), 0.96 (d, J = 4.6 Hz, 3 H), 0.64 (s, 3 H)

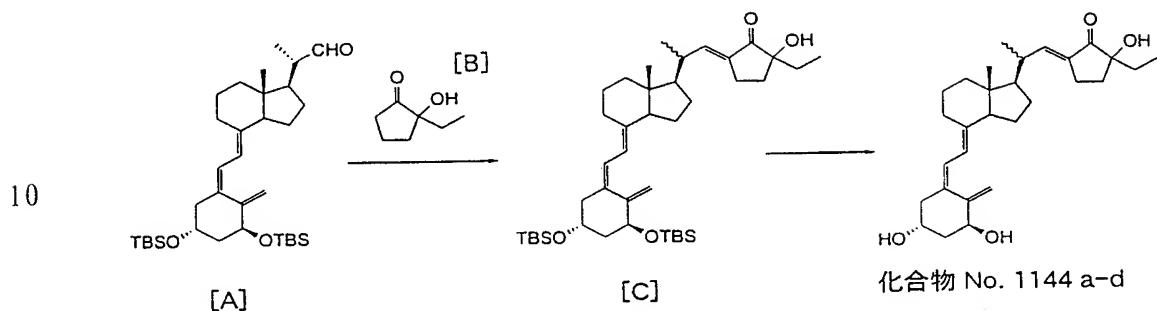
得られた [m] を参考例 1 の [c] から [d] への変換と同様の処理を行い、[n] を得た。収率 50 %。

15 17 ^1H NMR (CDCl₃) δ : 5.64 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 2.84-2.90 (m, 1 H), 2.23-2.42 (m, 2 H), 1.21-2.04 (m, 14 H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 0.56 (s, 3 H)

20 得られた [n] 2.92 mg の塩化メチレン (5 ml) 溶液に -78 °C でジイソブチルアルミニウムヒドリドの 0.93 M ヘキサン溶液を 1 ml 加えた。30 分攪拌したのちメタノール 2 ml を加えよく攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液をくわえ、室温に戻し、反応液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、ついで水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラム (ヘキサン：酢酸エチル = 25 : 1) で精製すると [7] ($n = 2$) 2.43 mg が得られた。収率 91 %。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 9.78 (t, J = 1.8 Hz, 1 H), 5.65 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 2.85-2.90 (m, 1 H), 2.36-2.54 (m, 1 H), 1.26-2.05 (m, 16 H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 0.57 (s, 3 H)

5 [実施例 1]

化合物 N o. 1144 の製造

15 前述した方法でビタミンD₂から調製されたアルデヒド [A] 2.32 mg とケトン [B] 5.2 mg をエタノール 3 ml に溶解し、これに KOH 5.4 mg を加えて室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび 1 N 塩酸を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和重曹水で洗浄後、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 100 : 3 ~ 100 : 7) で精製し、[C] を含むスポット 2 つを分離した。収量 5.1、5.5 mg (合計 10.6 mg、38%)。無色オイル。得られた [C] のうち、TLC 上で上のスポット 5.1 mg を塩化メチレン 0.5 ml、アセトニトリル 2.5 ml の混合溶媒に溶解し氷冷した。これにリチウムテトラフルオロボレート 2.1 mg を加え、さらに 1 規定の硫酸 / アセトニトリル溶液 6.7.2 ml を滴下して、そのまま 1 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。残さを HPLC (カラム: ODS、溶媒: アセトニトリル / 水) で精製し、高極性 (化合物 N o. 1144 a) および低極性

20

25

(化合物N o. 1 1 4 4 b) の目的物を得た。これらは20位炭素および付加したケトン [B] の不斉炭素に由来する光学異性体である。

また得られた [C] のうち、TLC上で下のスポット 55 mg に5ついても同様の脱保護反応、精製を行い、高極性 (化合物N o. 1 1 4 4 c) および低極性 (化合物N o. 1 1 4 4 d) の目的物を得た。これらは20位炭素および付加したケトン [B] の不斉炭素に由来する光学異性体である。

10 [化合物N o. 1 1 4 4 a]

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.62 (dt, J = 2.5, 10.7 Hz, 1 H), 6.35 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 6.00 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 4.43 (br., 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.22 (br., 1 H), 2.78-2.82 (m, 1 H), 2.56-2.65 (m, 2 H), 2.10-2.45 (m, 4 H), 1.85-2.06 (m, 4 H), 1.48-1.65 (m, 10 H), 1.15-1.46 (m, 5 H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 0.43 (s, 3 H)

MS m/e = 477.3 [M +Na]⁺

20 [化合物N o. 1 1 4 4 b]

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.53 (dt, J = 2.5, 10.7 Hz, 1 H), 6.37 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 6.01 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 4.43 (br., 1 H), 4.24 (br., 1 H), 2.81-2.86 (m, 1 H), 2.58-2.68 (m, 2 H), 2.28-2.43 (m, 3 H), 2.07-2.18 (m, 1 H), 1.64-2.05 (m, 8 H), 1.37-1.59 (m, 10 H), 1.11-1.19 (m, 1 H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 0.57 (s, 3 H)

MS m/e = 477.3 [M +Na]⁺

[化合物N o. 1 1 4 4 c]

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.63 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 6.36 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 6.00 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.43 (br., 1 H), 4.22 (br., 1 H), 2.79-2.84 (m, 1 H), 2.57-2.66 (m, 2 H), 2.10-2.43 (m, 4 H), 1.79-2.07 (m, 4 H), 1.16-1.70 (m, 15 H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 0.41 (s, 3 H)

MS m/e = 477.3 [M +Na]⁺

10 [化合物N o. 1 1 4 4 d]

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.54 (dt, J = 2.5, 10.6 Hz, 1 H), 6.37 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 6.01 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 4.43 (br., 1 H), 4.23 (br., 1 H), 2.81-2.86 (m, 1 H), 2.57-2.67 (m, 2 H), 2.28-2.44 (m, 3 H), 2.04-2.18 (m, 1 H), 1.26-2.01 (m, 19 H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 0.57 (s, 3 H)

MS m/e = 477.3 [M +Na]⁺

[実施例 2]

20 化合物N o. 1 1 0 4 の製造

実施例 1 と同様にして、対応するケトンを用いて製造した。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.57 (d, J = 11 Hz, 1 H), 6.42 (d, J = 10 Hz, 1 H), 5.87 (d, J = 11 Hz, 1 H), 5.12 (m, 1 H), 4.98 (m, 1 H), 4.50 (m, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 1.10-2.89 (m, 27 H), 1.02 (d, J = 6 Hz, 3 H), 0.60 (s, 3 H)

[実施例3]

化合物No. 1105aの製造

実施例1と同様にして、対応するアルデヒドとケトンを用いて製造した。

5

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.67-6.70 (m, 1 H), 6.38 (d, J = 10 Hz, 1 H), 6.02 (d, J = 11 Hz, 1 H), 5.33 (m, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 1.23-2.85 (m, 29 H), 0.94 (d, J = 6 Hz, 3 H), 0.55 (s, 3 H)

10

[実施例4]

化合物No. 1106の製造

実施例1と同様にして、対応するアルデヒドとケトンを用いて製造した。

15

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.61 (m, 1 H), 6.38 (d, J = 11 Hz, 1 H), 6.02 (d, J = 11 Hz, 1 H), 5.33 (m, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 1.22-2.85 (m, 31 H), 0.95 (d, J = 6 Hz, 3 H), 0.54 (s, 3 H)

20

[実施例5]

化合物No. 1126の製造

実施例1と同様にして、対応するケトンを用いて製造した。脱保護反応後、クルード生成物をHPLC（カラム：ODS、溶媒：アセトニトリル／水）で精製して目的物（4つの異性体）を得た。以下、保持時間の短い順にデータを記した。これらは20位炭素および付加したケトンの不斉炭素に由来する光学異性体である。

25

[化合物 N o. 1 1 2 6 a]

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.63 (d, *J* = 10.7 Hz, 1 H), 6.35 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 6.00 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.43 (br., 1 H), 4.23 (br., 1 H), 1.00-3.00 (m, 21 H), 1.25 (s, 3 H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.44 (s, 3 H)

[化合物 N o. 1 1 2 6 b]

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.54 (d, *J* = 10.6 Hz, 1 H), 6.37 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 6.01 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 4.43 (br., 1 H), 4.23 (br., 1 H), 0.88-2.62 (m, 20 H), 1.26 (s, 3 H), 1.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 0.58 (s, 3 H)

[化合物 N o. 1 1 2 6 c]

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.64 (dd, *J* = 2.4, 10.8 Hz, 1 H), 6.36 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 6.00 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.43 (br., 1 H), 4.23 (br., 1 H), 2.79-2.82 (m, 1 H), 1.21-2.79 (m, 26 H), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 0.41 (s, 3 H)

20

[化合物 N o. 1 1 2 6 d]

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.56 (d, *J* = 10.2 Hz, 1 H), 6.37 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 6.01 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.44 (m, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 2.81-2.87 (m, 1 H), 1.13-2.62 (m, 20 H), 1.27 (s, 3 H), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 0.58 (s, 3 H)

[実施例 6]

化合物 N o. 1 1 2 9 の製造

実施例 1 と同様にして、対応するケトンを用いて製造した。アルドール反応後、シリカゲルカラムで低極性と高極性の化合物に分離し、それぞれ脱保護反応を行い、これらのクルード生成物をそれぞれ H P L C (カラム: O D S、溶媒: アセトニトリル／水) で分取精製してそれぞれ低極性と高極性の目的物を得た。これらは 20 位炭素および付加したケトンの不斉炭素に由来する光学異性体である。

10 [化合物 N o. 1 1 2 9 a] (アルドール低極性、H P L C 高極性のもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.37 (d, J = 11.1 Hz, 2 H), 6.00 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 5.32 (t, J = 1.8 Hz, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.41-4.45 (m, 1 H), 4.19-4.25 (m, 1 H), 2.78-2.83 (m, 2 H), 2.59 (dd, J = 3.8, 13.7 Hz, 1 H), 2.17-2.35 (m, 3 H), 1.85-2.11 (m, 7 H), 1.19-1.80 (m, 16 H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.39 (s, 3 H)

20 [化合物 N o. 1 1 2 9 b] (アルドール低極性、H P L C 低極性のもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.38 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 6.20 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 6.02 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 4.08-4.24 (m, 1 H), 3.75 (br., 1 H), 2.81-2.88 (m, 2 H), 1.23-2.72 (m, 20 H), 1.25 (s, 3 H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.59 (s, 3 H)

[化合物N o. 1 1 2 9 c] (アルドール高極性、HPLC高極性のもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.36 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 6.01 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 5.33 (t, J = 1.7 Hz, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.45 1-4.46 (m, 1 H), 4.19-4.26 (m, 1 H), 2.78-2.87 (m, 2 H), 2.59 (dd, J = 3.5, 13.5 Hz, 1 H), 2.11-2.37 (m, 3 H), 1.86-2.06 (m, 7 H), 1.15-1.78 (m, 16 H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.46 (s, 3 H)

10 [化合物N o. 1 1 2 9 d] (アルドール高極性、HPLC低極性のもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.37 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 6.29 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 6.03 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.42 (m, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 3.71 (br., 1 H), 2.81-2.86 (m, 2 H), 1.23-2.57 (m, 20 H), 1.30 (s, 1 H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.58 (s, 3 H)

[実施例 7]

化合物N o. 1 1 4 8 の製造

20 実施例 1 と同様にして、対応するケトンを用いて製造した。アルドール反応後、シリカゲルカラムで低極性と高極性の化合物に分離し、それぞれ脱保護反応を行い、これらのクルード生成物をそれぞれHPLC (カラム: ODS、溶媒: アセトニトリル/水) で分取精製してそれぞれ低極性と高極性の目的物を得た。これらは 20 位炭素および付加したケトンの不斉炭素に由来する光学異性体である。

[化合物N o. 1 1 4 8 a] (アルドール低極性、HPLC高極性のもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.63 (dt, *J* = 2.3, 10.4 Hz, 1 H), 6.36 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 6.00 (d, *J* = 11.1 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.43 (br., 1 H), 4.23 (br., 1 H), 2.79-2.83 (m, 1 H), 2.52-2.66 (m, 2 H), 2.11-2.44 (m, 4 H), 1.78-2.07 (m, 5 H), 1.16-1.70 (m, 16 H), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 0.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 0.41 (s, 3 H)
MS m/e = 469.0 [M + 1]⁺

[化合物N o. 1 1 4 8 b] (アルドール低極性、HPLC低極性のもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.54 (dt, *J* = 2.6, 10.2 Hz, 1 H), 6.37 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H), 6.01 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H), 5.32 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 4.43 (br., 1 H), 4.23 (br., 1 H), 2.81-2.86 (m, 1 H), 2.57-2.66 (m, 2 H), 2.28-2.49 (m, 4 H), 2.07-2.18 (m, 1 H), 1.13-2.00 (m, 20 H), 1.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 0.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 0.58 (s, 3 H)
MS m/e = 469.6 [M + 1]⁺

[化合物N o. 1 1 4 8 c] (アルドール高極性、HPLC高極性のもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.61 (dt, *J* = 2.5, 10.4 Hz, 1 H), 6.36 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 6.01 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H), 5.33 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.44 (br., 1 H), 4.23 (br., 1 H), 2.78-2.83 (m, 1 H), 2.55-2.64 (m, 2 H), 2.05-2.46 (m, 4 H), 1.79-2.02 (m, 5 H), 1.15-1.65 (m, 16 H), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 0.44 (s, 3 H)
MS m/e = 469.3 [M + 1]⁺

[化合物N o. 1 1 4 8 d] (アルドール高極性、HPLC低極性のもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.53 (dt, J = 2.3, 10.4 Hz, 1 H), 6.37 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 6.01 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 5.33 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.43 (br., 1 H), 4.23 (br., 1 H), 2.81-2.87 (m, 1 H), 2.52-2.67 (m, 2 H), 2.28-2.43 (m, 4 H), 2.04-2.18 (m, 1 H), 1.65-2.01 (m, 7 H), 1.11-1.57 (m, 13 H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.91 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.58 (s, 3 H)

MS m/e = 469.0 [M + 1]⁺

[実施例8]

化合物N o. 1 1 5 2 の製造

実施例1と同様にして、対応するケトンを用いて製造した。アルドール反応後、シリカゲルカラムで低極性と高極性の化合物に分離し、それぞれ脱保護反応を行い、これらのクルード生成物をそれぞれHPLC (カラム: ODS、溶媒: アセトニトリル/水) で分取精製してそれぞれ低極性と高極性の目的物を得た。これらは20位炭素および付加したケトンの不斉炭素に由来する光学異性体である。

20

[化合物N o. 1 1 5 2 a] (アルドール低極性、HPLC高極性のもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.24-7.32 (m, 3 H), 7.15-7.18 (m, 2 H), 6.66 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 6.35 (d, J = 10.9 Hz, 1 H), 5.99 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 4.43 (br., 1 H), 4.22 (br., 1 H), 2.83 (d, J = 1.2 Hz, 2 H), 2.77-2.88 (m, 1 H), 2.50-2.62 (m, 2 H), 2.13-2.34 (m, 4 H), 1.78-2.

7 1

07 (m, 5 H), 1.14-1.69 (m, 12 H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3 H),
0.39 (s, 3 H)

MS m/e = 517.3 [M + 1]⁺

5 [化合物N o. 1 1 5 2 b] (アルドール低極性、HPLC低極性のもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.20-7.32 (m, 3 H), 7.15-7.18 (m, 2 H), 6.57 (dt, J = 2.6, 10.6 Hz, 1 H), 6.37 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 6.00 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 5.31 (s, 1 H) 4.98 (s, 1 H), 4.43 (br., 1 H), 4.22 (br., 1 H), 2.82 (d, J = 2.1 Hz, 2 H), 2.76-2.86 (m, 1 H), 2.50-2.62 (m, 2 H), 2.12-2.40 (m, 4 H), 1.88-2.06 (m, 4 H), 1.66-1.83 (m, 4 H), 1.11-1.57 (m, 9 H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.56 (s, 3 H)

MS m/e = 517.3 [M + 1]⁺

15

[化合物N o. 1 1 5 2 c] (アルドール高極性、HPLC高極性のもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.21-7.27 (m, 3 H), 7.10-7.13 (m, 2 H), 6.63 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 6.37 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 6.02 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 5.33 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 4.44 (br., 1 H), 4.23 (br., 1 H), 2.84 (s, 2 H), 2.80-2.84 (m, 1 H), 2.50-2.64 (m, 2 H), 2.12-2.35 (m, 4 H), 1.78-2.07 (m, 5 H), 1.20-1.70 (m, 12 H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.39 (s, 3 H)

25 MS m/e = 517.3 [M + 1]⁺

[化合物N o. 1 1 5 2 d] (アルドール高極性、HPLC低極性のもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.22-7.32 (m, 3 H), 7.10-7.16 (m, 2 H), 6.55 (dt, J = 2.3, 10.7 Hz, 1 H), 6.38 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 6.02 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 5.34 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 4.44 (br., 1 H), 4.24 (br., 1 H), 2.82 (d, J = 2.2 Hz, 2 H), 2.77-2.88 (m, 1 H), 2.54-2.65 (m, 2 H), 2.28-2.39 (m, 2 H), 2.13-2.25 (m, 2 H), 1.87-2.08 (m, 4 H), 1.64-1.84 (m, 4 H), 1.13-1.58 (m, 9 H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.57 (s, 3 H)

MS m/e = 517.2 [M + 1]⁺

10

[実施例 9]

化合物 N o. 1 1 5 6 の製造

実施例 1 と同様にして、対応するケトンを用いて製造した。アルドール反応後、脱保護反応を行い、クルード生成物を HPLC (カラム: ODS、溶媒: アセトニトリル／水) で分取精製して低極性と高極性の目的物を得た。これらは付加したケトンの不斉炭素に由来する光学異性体である。

[化合物 N o. 1 1 5 6 a] (低極性のもの)

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.43 (m, 1 H), 6.37 (d, J = 11 Hz, 1 H), 6.01 (d, J = 11 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 3.55-3.64 (m, 2 H), 1.28-2.86 (m, 27 H), 1.06 (m, 3 H), 0.58 (s, 3 H)

25 [化合物 N o. 1 1 5 6 b] (高極性のもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.43 (m, 1 H), 6.37 (d, J = 11 Hz, 1 H), 6.01 (d, J = 11 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 3.55-3.64 (m, 2 H), 1.28-2.86 (m,

27 H), 1.09 (m, 3 H), 0.58 (s, 3 H)

[実施例 10]

化合物 N o. 2101 の製造

5 実施例 1 と同様にして、対応するケトンを用いて製造した。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.56 (m, 1 H), 6.45 (d, J = 11 Hz, 1 H),
 6.35 – 6.40 (m, 2 H), 6.01 (d, J = 11 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H),
 4.98 (d, J = 10 Hz, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 4.42 (m, 1 H),
 10 4.23 (m, 1 H), 3.20 (m, 1 H), 1.13 – 2.86 (m, 19 H), 1.09 (d,
 J = 6 Hz, 3 H), 0.59 (s, 3 H)

[実施例 11]

化合物 N o. 2104 の製造

15 実施例 1 と同様にして、対応するケトンを用いて製造した。アルドール反応後、脱保護反応を行い、クルード生成物を HPLC (カラム: ODS、溶媒: アセトニトリル/水) で分取精製して低極性と高極性の目的物を得た。これらは 20 位炭素に由来する光学異性体である。

20

[化合物 N o. 2104a] (低極性のもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.17 (s, 1 H), 6.42 (d, J = 11.1 Hz, 1 H),
 6.37 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 6.00 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 5.3
 2 (s, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 4.43 (br., 1 H), 4.24 (br., 1 H),
 25 1.85 (s, 3 H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.00 – 3.00 (m, 19 H),
 0.58 (s, 3 H)

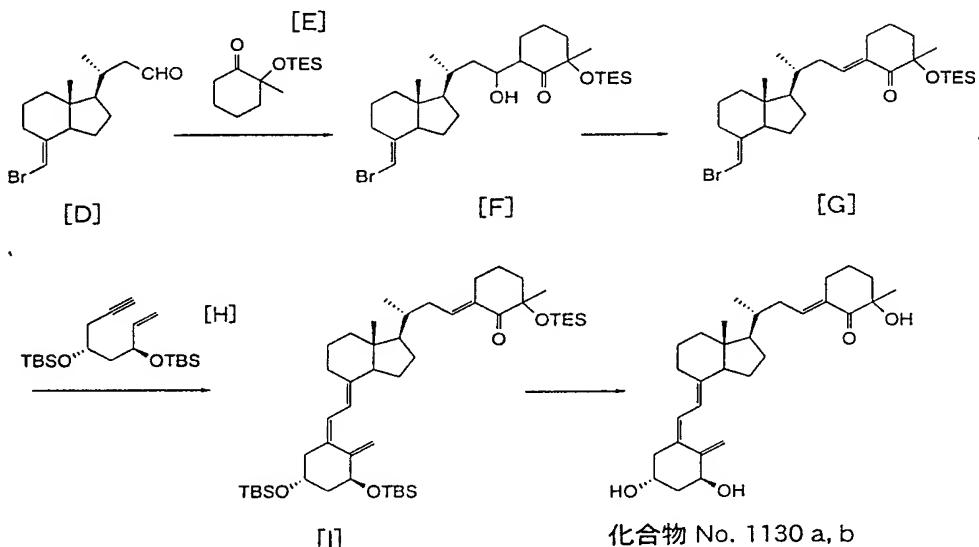
MS m/e = 421.1 [M – 1]⁺

[化合物No. 2104b] (高極性のもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.17 (s, 1 H), 6.53 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H),
6.36 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 6.00 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 5.3
3 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.43 (br., 1 H), 4.23 (br., 1 H),
5 1.85 (s, 3 H), 1.00-3.00 (m, 19 H), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 3
H), 0.42 (s, 3 H)

[実施例 1 2]

10 化合物N○. 1 1 3 0 の製造



アルゴン雰囲気下、ブチルリチウムの 1.66 M ヘキサン溶液 1.15 ml を 0 °C に冷却したジイソプロピルアミン 212 mg の THF 溶液に加え、15 分攪拌した。-78 °C に冷却した後ケトン [E] 285 mg の THF 溶液を加え 20 分攪拌した。ここへ参考例 2 で製造したアルデヒド [D] 285 mg の THF 溶液を加え、1 時間攪拌した。15 ml の飽和塩化アンモニウム溶液を加えて反応を停止させた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で

洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、未精製の [F]を得た。

得られた [F] をジメチルホルムアミドに溶解した。アルゴン雰囲気下0℃でジメチルアミノピリジン612mgとメタンスルホニルクロリド160μlを加えた。50℃に昇温し、終夜攪拌した。

飽和食塩水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラム（ヘキサン：酢酸エチル=20：1）で精製して[G] 約560mgを得た。

10 アルゴン雰囲気下、トリフェニルホスフィン35.3mgとジベンジリデンアセトンジパラジウムクロロホルム錯体22.7mgをトルエン2mlとジイソプロピルエチルアミン2mlに溶解させ、室温で20分攪拌した。ここに[G] 90.3mgと[H] 165mgのトルエン-ジイソプロピルエチルアミン混合溶液を加え、15 20℃に昇温し、2時間攪拌した。放冷後、濾過、濃縮し、残さをシリカゲルカラム（ヘキサン：酢酸エチル=7：1）にて精製し、[I] 113mgを得た。

得られた[I]をアセトニトリル：塩化メチレン=3：1の混合溶媒に溶解し、0℃に冷却した。40mgのリチウムテトラフルオロボレートを加え、硫酸のアセトニトリル希釀溶液を少しづつ滴下した。原料が消失したところで飽和重曹水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラム（ヘキサン：酢酸エチル=4：1）で精製、次いでHPLC（カラム：ODS、溶媒：アセトニトリル／水）で精製し、低極性および高極性の目的物を得た。これらは付加したケトン[E]の不斉炭素に由来する光学異性体である。

[化合物N o. 1 1 3 0 a] (低極性のもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.51-6.57 (m, 1 H), 6.38 (d, J = 11 Hz, 1 H), 6.02 (d, J = 11 Hz, 1 H), 5.33 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 5.00 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 4.41-4.45 (m, 1 H), 4.20-4.26 (m, 1 H), 3.70 (br., 1 H), 2.77-2.84 (m, 2 H), 2.57-2.63 (m, 1 H), 1.23-2.35 (m, 24 H), 1.31 (s, 3 H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3 H)

[化合物N o. 1 1 3 0 a] (高極性のもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.51-6.57 (m, 1 H), 6.38 (d, J = 11 Hz, 1 H), 6.02 (d, J = 11 Hz, 1 H), 5.33 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 5.00 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 4.41-4.45 (m, 1 H), 4.20-4.26 (m, 1 H), 3.70 (br., 1 H), 2.77-2.84 (m, 2 H), 2.57-2.63 (m, 1 H), 1.23-2.35 (m, 24 H), 1.31 (s, 3 H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3 H)

15 [実施例 1 3]

化合物N o. 1 1 0 1 の製造

実施例 1 2 と同様にして、対応するアルデヒドとケトンを用いて製造した。

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.37 (d, J = 10.5 Hz, 2 H), 6.02 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.31-4.43 (m, 1 H), 4.2-4.3 (m, 1 H), 1.2-2.9 (m, 25 H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.58 (s, 3 H)

25 [実施例 1 4]

化合物N o. 1 1 0 2 の製造

実施例 1 2 と同様にして、対応するケトンを用いて製造した。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.56-6.64 (m, 1 H), 6.38 (d, J = 11 Hz, 1 H), 6.01 (d, J = 11 Hz, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 4.41-4.46 (br., 1 H), 4.21-4.27 (br., 1 H), 2.80-2.85 (m, 1 H), 2.56-2.63 (m, 1 H), 1.20-2.80 (m, 25 H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 0.55 (s, 3 H)

[実施例 15]

化合物 N o. 1 1 0 3 の製造

実施例 12 と同様にして、対応するアルデヒドとケトンを用いて
10 製造した。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.53 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.37 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 6.02 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 4.41-4.46 (m, 1 H), 4.22-4.24 (m, 1 H), 2.70-2.85 (m, 1 H), 1.1-2.7 (m, 28 H), 0.96 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 0.54 (s, 3 H)

[実施例 16]

化合物 N o. 1 1 0 7 の製造

実施例 12 と同様にして、対応するアルデヒドとケトンを用いて
20 製造した。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.41 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 6.37 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 6.01 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 4.40-4.45 (m, 1 H), 4.19-4.25 (m, 1 H), 2.80-2.86 (m, 1 H), 1.08-2.61 (m, 26 H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.59 (s, 3 H)

[実施例 17]

化合物 N o. 1110 の製造

実施例 12 と同様にして、対応するアルデヒドとケトンを用いて製造した。脱保護反応後クルード生成物を HPLC (カラム: ODS、溶媒: アセトニトリル/水) で分取精製して低極性と高極性の目的物を得た。これらは付加したケトンの不斉炭素に由来する光学異性体である。

[化合物 N o. 1110a] (低極性のもの)

10 ^1H NMR (CDCl₃) δ : 6.38 (d, J = 11 Hz, 2 H), 6.01 (d, J = 11 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.43 (br., 1 H), 4.22-4.24 (br., 1 H), 2.80-2.85 (m, 1 H), 2.56-2.69 (m, 1 H), 1.3-2.8 (m, 22 H), 1.13 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.58 (s, 3 H)

15

[化合物 N o. 1110b] (高極性のもの)

10 ^1H NMR (CDCl₃) δ : 6.39 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 6.38 (d, J = 11.9 Hz, 1 H), 6.00 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 4.24 (s, 1 H), 2.80-2.86 (m, 1 H), 1.3-2.8 (m, 23 H), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.57 (s, 3 H)

[実施例 18]

化合物 N o. 1112 の製造

25 実施例 12 と同様にして、対応するアルデヒドとケトンを用いて製造した。脱保護反応後クルード生成物を HPLC (カラム: ODS、溶媒: アセトニトリル/水) で分取精製して低極性と高極性の目的物を得た。これらは付加したケトンの不斉炭素に由来する光学

異性体である。

[化合物N○. 1 1 1 2 a] (低極性のもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.38 (d, J = 11 Hz, 2 H), 6.01 (d, J = 11 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.43 (br., 1 H), 4.23 (br., 1 H), 2.81-2.86 (m, 1 H), 1.30-2.80 (m, 25 H), 1.04 (d, J = 7 Hz, 3 H), 0.96 (t, J = 7 Hz, 3 H), 0.57 (s, 3 H)

[化合物N○. 1 1 1 2 b] (高極性のもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.38 (d, J = 11 Hz, 2 H), 6.01 (d, J = 11 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.43 (br., 1 H), 4.23 (br., 1 H), 2.81-2.86 (m, 1 H), 1.30-2.80 (m, 25 H), 1.04 (d, J = 7 Hz, 3 H), 0.96 (t, J = 7 Hz, 3 H), 0.57 (s, 3 H)

[実施例 1 9]

化合物N○. 1 1 1 6 の製造

実施例 1 2 と同様にして、対応するアルデヒドとケトンを用いて
20 製造した。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.41 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 6.37 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 6.01 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 4.21 (s, 1 H), 1.2-2.9 (m, 23 H), 25 1.07 (s, 6 H), 1.05 (d, J = 5 Hz, 3 H), 0.58 (s, 3 H)

[実施例 2 0]

化合物N○. 1 1 2 7 の製造

実施例 1 2 と同様にして、対応するケトンを用いて製造した。エニイン化合物とのカップリング反応の後、クルード生成物をシリカゲルカラムで精製して低極性と高極性の生成物を分離した。それぞれ脱保護反応を行い目的物を得た。これらは付加したケトンの不斉炭素に由来する光学異性体である。

5 [化合物 N o. 1 1 2 7 a] (シリカゲルカラム低極性からのもの)

10 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 6.37 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 6.29 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 6.03 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.42 (m, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 3.71 (br., 1 H), 2.8 1-2.86 (m, 2 H), 1.23-2.57 (m, 20 H), 1.30 (s, 1 H), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 0.58 (s, 3 H)

15 [化合物 N o. 1 1 2 7 b] (シリカゲルカラム高極性からのもの)

10 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 6.38 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H), 6.20 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 6.02 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 4.08-4.24 (m, 1 H), 3.75 (br., 1 H), 2.81-2.88 (m, 2 H), 1.23-2.72 (m, 20 H), 1.25 (s, 3 H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 0.59 (s, 3 H)

[実施例 2 1]

化合物 N o. 1 1 2 8 の製造

25 実施例 1 2 と同様にして、対応するアルデヒドとケトンを用いて製造した。脱保護反応後クルード生成物を H P L C (カラム: ODS、溶媒: アセトニトリル/水) で分取精製して低極性と高極性の目的物を得た。これらは付加したケトンの不斉炭素に由来する光学

異性体である。

[化合物N o. 1 1 2 8 a] (低極性のもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.72 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.38 (d, J = 1
5.2 Hz, 1 H), 6.02 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 5.0
0 (s, 1 H), 4.44 (br., 1 H), 4.23 (br., 1 H), 2.80-2.85 (m, 1
H), 1.15-2.62 (m, 24 H), 1.27 (s, 3 H), 0.96 (d, J = 6.3 Hz,
3 H), 0.55 (s, 3 H)

[化合物N o. 1 1 2 8 b] (高極性のもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.72 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.38 (d, J = 1
5.2 Hz, 1 H), 6.02 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 5.
00 (s, 1 H), 4.44 (br., 1 H), 4.23 (br., 1 H), 2.80-2.85 (m,
1 H), 1.15-2.62 (m, 24 H), 1.27 (s, 3 H), 0.96 (d, J = 6.3
Hz, 3 H), 0.55 (s, 3 H)

[実施例 2 2]

化合物N o. 1 1 3 1 の製造

実施例 1 2 と同様にして、対応するアルデヒドとケトンを用いて
20 製造した。脱保護反応後クルード生成物をHPLC (カラム: ODS、溶媒: アセトニトリル/水) で分取精製して低極性と高極性の
目的物を得た。これらは付加したケトンの不斉炭素に由来する光学
異性体である。

[化合物N o. 1 1 3 1 a] (低極性のもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.47-6.50 (m, 1 H), 6.38 (d, J = 11.2 Hz,
1 H), 6.02 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 5.00 (s, 1
H), 4.43 (m, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 3.71 (br., 1 H), 2.81 (m,

2 H), 2.58 (m, 1 H), 1.23-2.35 (m, 24 H), 1.30 (s, 3 H), 0.96 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 0.55 (s, 3 H)

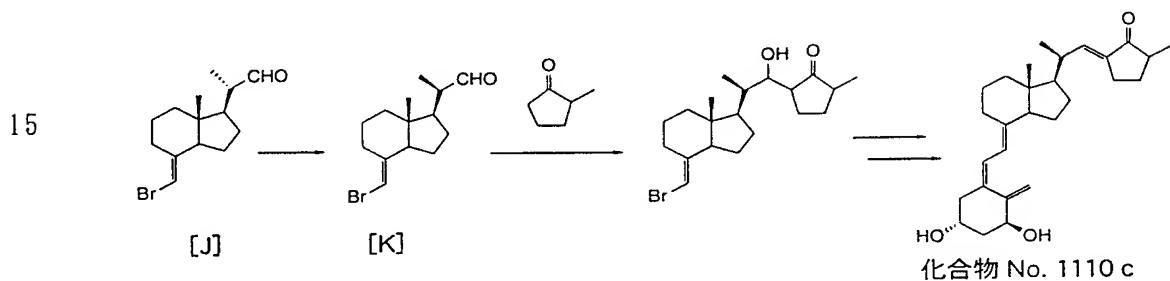
[化合物 N o. 1131b] (高極性のもの)

5 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 6.47-6.50 (m, 1 H), 6.38 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 6.02 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 3.71 (br., 1 H), 2.81 (m, 2 H), 2.58 (m, 1 H), 1.23-2.35 (m, 24 H), 1.30 (s, 3 H), 0.96 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 0.54 (s, 3 H)

10

[実施例 23]

化合物 N o. 1110c の製造

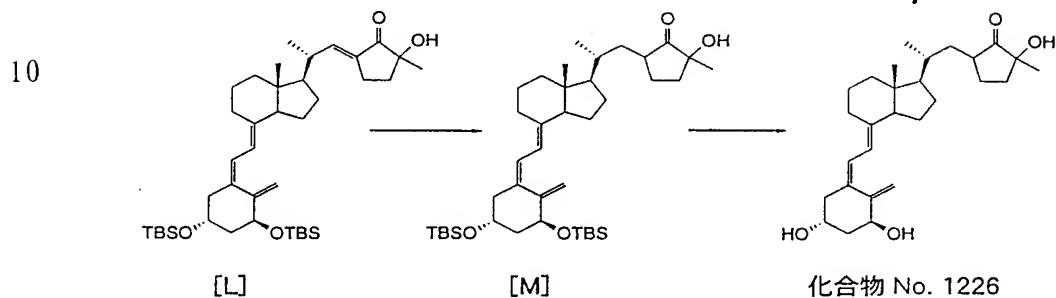


参考例 1 で得られたアルデヒド [J] 213 mg を D M F に溶解
20 し、D A B C O 74 mg を加えて室温で 3 日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去するとホルミル基の α 位がエピマー化したアルデヒド [K] が得られた。その後は実施例 12 と同様にして、対応するケトンを用いて製造した。脱保護反応 25 後クルード生成物を H P L C (カラム: O D S、溶媒: アセトニトリル/水) で精製して目的物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.46 (d, *J* = 10.2 Hz, 1 H), 6.37 (d, *J* = 10.2 Hz, 1 H), 6.00 (d, *J* = 10.7 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.44 (br., 1 H), 4.23 (br., 1 H), 2.77–2.86 (m, 1 H), 1.2–2.8 (m, 23 H), 1.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 0.42 (s, 3 H)

[実施例 2 4]

化合物No. 1226の製造



窒素雰囲気下、ナトリウムボロヒドリド 5.6.7 mg をピリジン 6 ml に加えて、70 °C で約 30 分間攪拌した。その後、室温に冷やしてから [L] 3.35 mg をピリジン 6 ml に溶かした溶液をシリジンを用いて上記還元剤溶液に加え、室温で約 1 時間攪拌した。反応液に 6 N 塩酸を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を飽和重曹水溶液で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラム（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1）を用いて精製すると [M] が得られた。このものを実施例 1 の方法に従って脱保護反応を行い、粗生成物を HPLC（カラム：ODS、溶媒：アセトニトリル／水）で精製すると目的物が得られた。

25

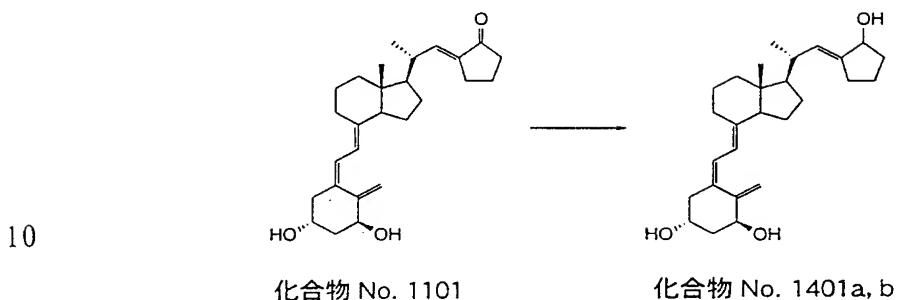
¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.36 (d, *J* = 11.1 Hz, 1 H), 6.03 (d, *J* = 11.1 Hz, 1 H), 5.34 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 1.00-3.00 (m, 24 H), 1.22 (s, 3 H), 0.95 (d, *J* = 5.9 Hz, 3 H), 0.56 (s, 3

H)

MS m/e = 465.2 [M + 23]⁺

[実施例 2 5]

5 化合物N.O. 1401の製造



窒素雰囲気下、-78°Cに冷却した[化合物No. 1101]34 mgの塩化メチレン溶液に1.01Mのジイソブチルアルミニウムヒドリド 180 μ lを滴下し、40分間攪拌した。飽和硫酸ナトリウム水溶液0.5 mlをゆっくりと加え、反応を停止させた後、メタノール0.5 ml、2N塩酸0.5 mlを加え、さらに酢酸エチル、硫酸マグネシウムを加え、室温で30分間攪拌した。ろ過後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。残さをシリカゲルカラム(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、これを更にHPLC(カラム:ODS、溶媒:アセトニトリル/水)で精製すると、低極性および高極性の目的物が得られた。これらは本反応により生成した水酸基の結合する不斉炭素に由来する光学異性体である。

[化合物No. 1401a] (低極性のもの)

25 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 6.38 (d, J = 11 Hz, 1 H), 6.01 (d, J = 11 Hz, 1 H), 5.35 (d, J = 10 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 4.42 (br., 1 H), 4.36 (br., 1 H), 4.21-4.20 (m, 1 H), 2.82 (t-like, 1 H), 2.60 (d-like, 1 H), 2.60 (d-like, 1 H),

1. 2-2. 4 (m, 23 H), 0. 99 (d, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 0. 57 (s, 3 H)

[化合物N o. 1401b] (高極性のもの)

^1H NMR (CDCl_3) δ : 6. 37 (d, $J = 11$ Hz, 1 H), 6. 02 (d, $J = 11$

Hz, 1 H), 5. 35 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 5. 32 (s, 1 H), 4. 99 (s,

5 1 H), 4. 43 (br., 1 H), 4. 35 (br., 1 H), 4. 11-4. 20 (m, 1 H),

2. 82 (t-like, 1 H), 2. 60 (d-like, 1 H), 2. 58 (d-like, 1 H),

1. 2-2. 4 (m, 23 H), 0. 99 (d, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 0. 57 (s, 3 H)

[実施例 2 6]

10 化合物N o. 1404の製造

実施例 2 5 と同様にして、対応するケトンを用いて製造した。反応後クルード生成物をHPLC (カラム: ODS、溶媒: アセトニトリル/水) で分取精製して低極性と高極性の目的物を得た。これらは本反応により生成した水酸基の結合する不斉炭素に由来する光学異性体である。

[化合物N o. 1404a] (低極性のもの)

^1H NMR (CDCl_3) δ : 6. 38 (d, $J = 11$ Hz, 1 H), 6. 02 (d, $J = 11$

Hz, 1 H), 5. 32 (s, 1 H), 5. 13 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 5. 00 (s,

20 1 H), 4. 43 (m, 1 H), 4. 23 (m, 1 H), 4. 08 (m, 1 H), 1. 10-2. 85

(m, 28 H), 0. 97 (d, $J = 6$ Hz, 3 H), 0. 59 (s, 3 H)

[化合物N o. 1404b] (高極性のもの)

^1H NMR (CDCl_3) δ : 6. 38 (d, $J = 11$ Hz, 1 H), 6. 00 (d, $J = 11$

25 Hz, 1 H), 5. 32 (s, 1 H), 5. 13 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 5. 00 (s,

1 H), 4. 42 (m, 1 H), 4. 22 (m, 1 H), 4. 06 (m, 1 H), 1. 10-2. 85

(m, 28 H), 0. 98 (d, $J = 6$ Hz, 3 H), 0. 58 (s, 3 H)

[実施例 27]

化合物 N o. 1416 の製造

実施例 25 と同様にして、対応するケトンを用いて製造した。反応後クラード生成物を HPLC (カラム: ODS、溶媒: アセトニトリル/水) で分取精製して低極性と高極性の目的物を得た。これらは本反応により生成した水酸基の結合する不斉炭素に由来する光学異性体である。

[化合物 N o. 1416 a] (低極性のもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.38 (d, J = 11 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 11 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 14 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.42 (br., 1H), 4.23 (br., 1H), 3.83 (s, 1H), 2.82 (d, J = 14 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 16 Hz, 1H), 1.1-2.4 (m, 22H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (d, J = 8 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.57 (s, 3H)

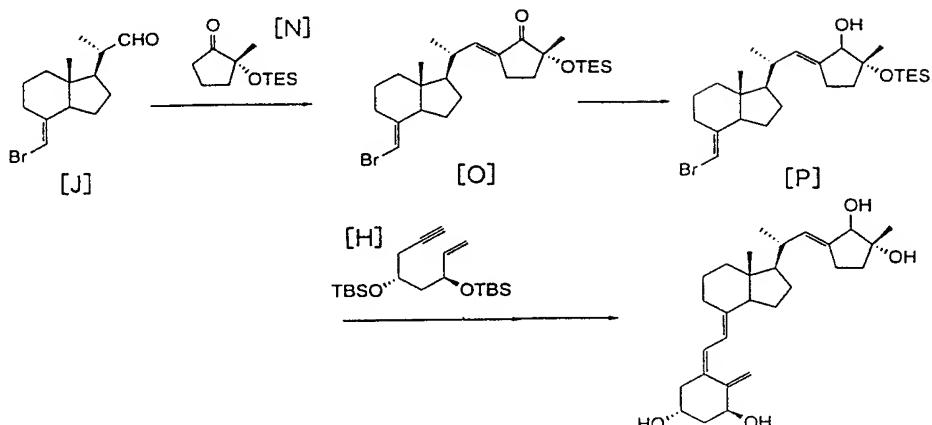
[化合物 N o. 1416 b] (高極性のもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.38 (d, J = 11 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 11 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.30 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.43 (br., 1H), 4.23 (br., 1H), 3.81 (s, 1H), 2.83 (d, J = 15 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 15 Hz, 1H), 1.1-2.4 (m, 22H), 0.97 (d, J = 7 Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.57 (s, 3H)

[実施例 28]

化合物 No. 1426 a, b の製造

5



10

化合物 No. 1426 a, b

参考例 1 で製造したアルデヒド [J] とケトン [N] を実施例 1
2 の方法に従ってアルドール付加・脱水物 [O] に変換した。窒素
15 霧囲気下、[O] 27 mg をエーテル 1 ml に溶解し、-20 °C に
冷却した。この溶液に 0. 15 M Zn (BH₄)₂ のエーテル溶
液 (水素化ホウ素ナトリウムと塩化亜鉛 (II) から調製) 0. 4 m
1 ml を加えて徐々に室温に上げながら 6. 5 時間攪拌した。反応液に
飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機
層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。残さをシリカゲルカラム (ヘ
20 キサン: 酢酸エチル = 50 : 1 ~ 10 : 1) で精製すると、低極性
および高極性のアルコール [P] が得られた。これらそれぞれのアル
コールを実施例 12 と同様の方法で [H] とカップリングし、脱
保護すると、目的物が得られた。これらは本実施例におけるケトン
の還元反応で生成した水酸基の結合する不斉炭素に由来する光学異
性体である。

[化合物 No. 1426 a] (シリカゲルカラム低極性からのもの)

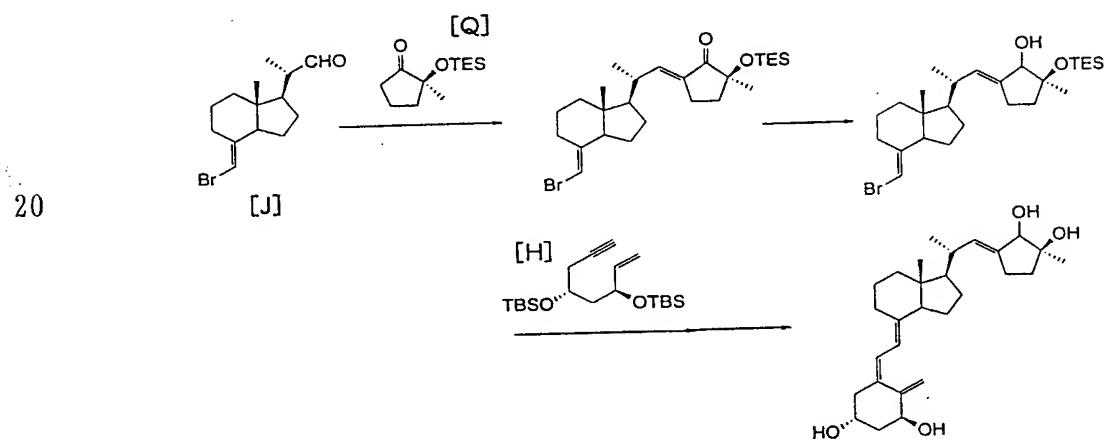
¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.52 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 6.00 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 5.38 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.34 (br., 1 H), 4.23 (br., 1 H), 3.91 (m, 1 H), 3.91 (br., 1 H), 2.83 (d, *J* = 14 Hz, 1 H), 2.60 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 1.23-2.27 (m, 19 H), 1.27 (s, 3 H), 0.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 0.56 (s, 3 H)

[化合物 No. 1426 b] (シリカゲルカラム高極性からのもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.37 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 6.01 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 5.37 (m, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.41-4.45 (m, 1 H), 4.22-4.24 (m, 1 H), 4.06 (br., 1 H), 2.80-2.85 (m, 1 H), 2.58-2.63 (m, 1 H), 1.19 (s, 3 H), 0.85-2.35 (m, 19 H), 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 0.57 (s, 3 H)

15 [実施例 29]

化合物 No. 1426 c, d の製造



実施例 28 と同様にして、ケトン [N] のかわりにケトン [Q] を用いて製造した。これらは本実施例におけるケトンの還元反応で生成した水酸基の結合する不斉炭素に由来する光学異性体である。

[化合物No. 1426c] (シリカゲルカラム低極性からのもの)

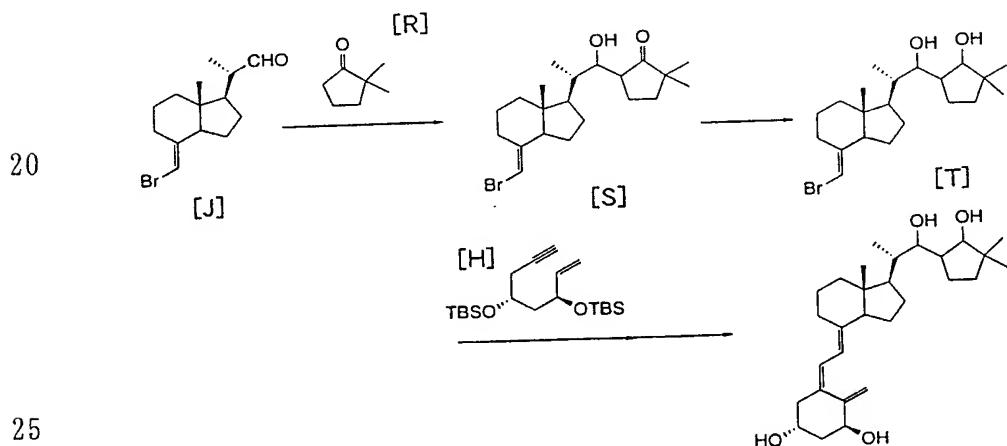
¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.38 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.02 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.39 (d, J = 12 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 4.44 (br., 1 H), 4.23 (br., 1 H), 3.89 (br., 1 H), 3.54 (s, 1 H), 2.83 (m, 1 H), 0.93-3.49 (m, 20 H), 1.26 (s, 3 H), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.57 (s, 3 H)

[化合物No. 1426d] (シリカゲルカラム高極性からのもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.37 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.01 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.37 (m, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 4.08 (br., 1 H), 2.83 (m, 1 H), 2.69 (m, 1 H), 1.01-2.33 (m, 19 H), 1.17 (s, 3 H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.57 (s, 3 H)

15 [実施例30]

化合物No. 1716の製造



化合物No. 1716 a, b

参考例1で製造したアルデヒド [J] とケトン [R] を実施例12と同様の方法に従ってアルドール付加物 [S] に変換した。これ

を実施例 25 と同様の方法に従って還元すると、低極性および高極性のアルコール [T] が得られた。これらそれぞれのアルコールを実施例 12 と同様の方法で [H] とカップリングし脱保護すると、目的物が得られた。これらは本実施例におけるケトンの還元反応で 5 生成した水酸基の結合する不斉炭素に由来する光学異性体である。

[化合物 N o. 1716a] (シリカゲルカラム低極性からのもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.33 (d, J = 12 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 11 Hz, 1 H), 5.29 (dd, J = 1.3, 2.3 Hz, 1 H), 4.90 (d, J = 1 Hz, 1 H), 4.35 (br., 1 H), 4.07 (br., 1 H), 3.56 (d, J = 10 Hz, 1 H), 3.29-3.31 (m, 2 H), 1.2-2.9 (m, 25 H), 1.00 (s, 3 H), 0.93 (d, J = 6 Hz, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.57 (s, 3 H)

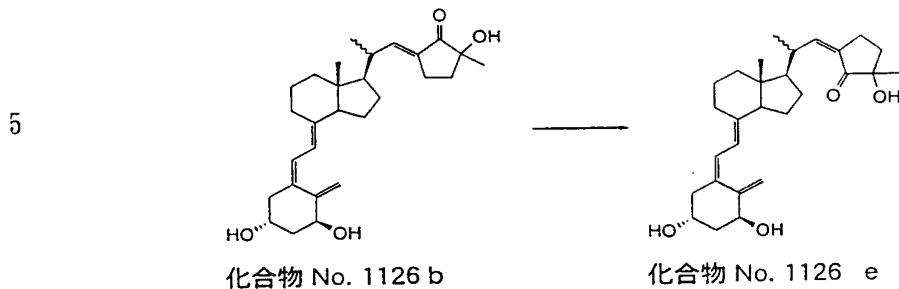
[化合物 N o. 1716b] (シリカゲルカラム高極性からのもの)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.33 (d, J = 11 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 11 Hz, 1 H), 5.30 (t, J = 1.6 Hz, 1 H), 4.91 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 4.36 (t, J = 6 Hz, 1 H), 4.13 (br., 1 H), 3.82 (d, J = 10 Hz, 1 H), 3.64 (d, J = 4 Hz, 1 H), 3.31 (t, J = 1.7 Hz, 2 H), 1.25-2.90 (m, 24 H), 1.04 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.93 (d, J = 7 Hz, 3 H), 0.57 (s, 3 H)

91

[実施例 3-1]

化合物No. 1126eの製造



化合物No. 1126b 41mgをトルエン5ml、エタノール5mlに溶解し、アントラセン38.5mg、トリエチルアミン3mlを加えた後、窒素雰囲気下にて350nmの紫外光を6時間照射した。減圧下濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、これをさらにHPLCより精製し、目的物を得た。

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 6.37 (d, J = 11 Hz, 1 H), 6.02 (d, J = 11 Hz, 1 H), 5.62 (dt, J = 2, 11 Hz, 1 H), 5.32 (m, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.42 (m, 1 H), 4.22 (m, 1 H), 3.69-3.75 (m, 2 H), 1.24 (m, 3 H), 1.28-2.82 (m, 22 H), 0.99 (d, J = 6 Hz, 3H), 0.63 (s, 3 H)

20

[実施例 3-2]

化合物No. 1126 f の製造

実施例 3-1 と同様にして化合物 No. 1126c を用いて製造した。

25 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 6.34 (d, J = 10 Hz, 1 H), 5.96–6.02 (m, 2 H), 5.32 (m, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 4.22 (m, 1 H), 3.73 (m, 1 H), 3.58 (m, 1 H), 1.22 (m, 3 H), 1.18–2.83 (m, 22 H), 0.96 (d, J = 6 Hz, 3 H), 0.36 (s, 3 H)

[実施例 3 3]

化合物 N o. 1 1 0 5 b の製造

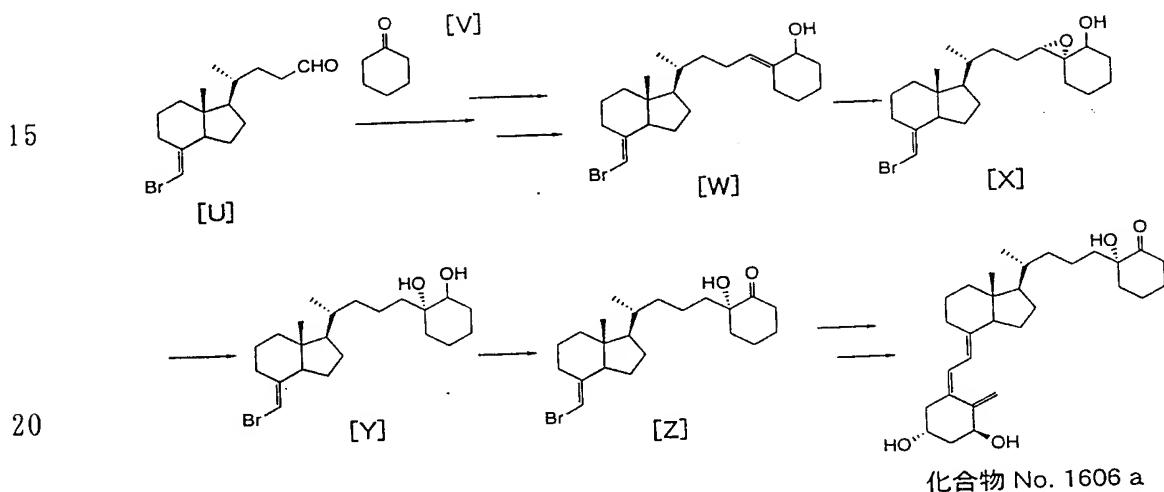
実施例 3 1 と同様にして化合物 N o. 1 1 0 5 a を用いて製造した。

5

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.38 (d, J = 11 Hz, 1 H), 6.01 (d, J = 10 Hz, 1 H), 5.60 (m, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 1.22-2.85 (m, 29 H), 0.91 (d, J = 6 Hz, 3 H), 0.55 (s, 3 H)

10

[実施例 3 4]

化合物 N o. 1 6 0 6 a の製造

実施例 1 2 の方法に従って、アルデヒド [U] とケトン [V] を反応させてアルコール [W] を得た。

モレキュラーシーブス 4 A 1 0 0 m g 存在下にてチタンテトライソプロポキシド 6.9. 1 m g の塩化メチレン 2 m l 溶液を - 2 3 °C に冷却し、ここへ L - (+) - 酒石酸ジイソプロピル 6.8. 8 m g の塩化メチレン 2 m l 溶液を加え、次いで [W] 1 0 6 m g の塩化メチレン 2 m l 溶液を加えた。さらに t - ブチルハイドロパーオキ

シドの 2、2-ジメチル-4-メチルペンタン溶液 (3 M) 0. 0
4 4 m l を加え、2 時間攪拌した。メタノールを加えた後、飽和炭
酸水素ナトリウム水溶液、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて
室温まで昇温した。反応液をセライトろ過した後、酢酸エチルで抽
5 出した。あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで
乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精
製し、[X]を得た。

得られた [X] 4 1. 8 m g のジエチルエーテル 2 m l 溶液を、
水素化アルミニウムリチウム 5. 5 m g をジエチルエーテル 0. 5
10 m l に懸濁した液に加え、[X] が消失するまで水素化アルミニウ
ムリチウムを加えた (6. 6 m g)。水素が発生しなくなるまで飽
和硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ、ジエチルエーテ
ルで希釈した後、セライト上で不溶物をろ別し、さらにこれを酢酸
エチルで洗浄した。あわせた有機層を減圧下濃縮し、残さをシリカ
15 ゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、[Y]を得た。

氷冷した [Y] 1 3. 7 m g の塩化メチレン溶液に、三酸化硫
黄・ピリジン錯体 5 0. 9 m g、ジメチルスルフォキシド 0. 1 0
9 m l、トリエチルアミン 0. 1 2 5 m l、塩化メチレン 1 m l の
割合で調製された酸化剤を約 3 m l 加えた。8 時間攪拌し、水を加
20 えて反応を停止させた後、酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層
を飽和硫酸水素カリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した後、硫
酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマト
グラフィーで精製し、[Z]を得た。

得られた [Z] を実施例 1 2 と同様の方法に従ってエンイン化合
25 物とカップリング反応を行い、続いて脱保護反応を行うことによ
て、目的物を得た。

94

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.38 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H), 6.01 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 4.41-4.45 (m, 1 H), 4.23-4.25 (m, 1 H), 3.97 (s, 1 H), 2.80-2.84 (m, 1 H), 0.92-2.62 (m, 30 H), 0.90 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 0.53 (s, 3 H)

5

[実施例 3 5]

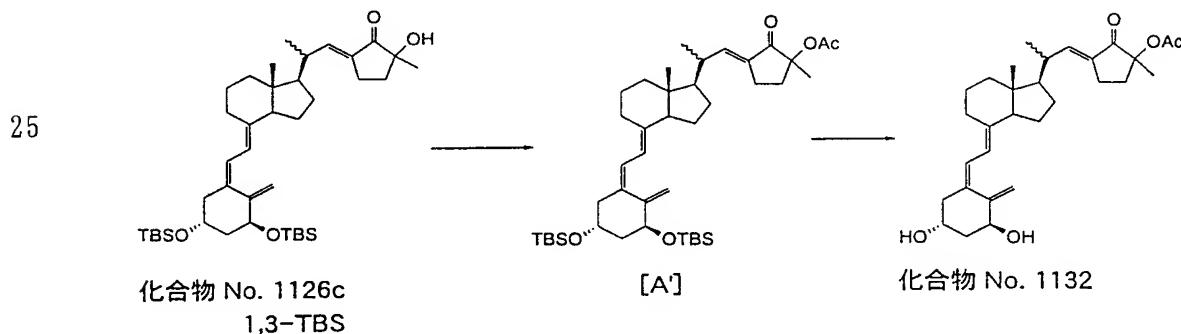
化合物 N o. 1 6 0 6 b の製造

実施例 3 4 のエポキシ化の段階で L - (+) - 酒石酸ジイソプロピルの代わりに L - (-) - 酒石酸ジイソプロピルを用いることにより、目的物を得た。これは本実施例におけるエポキシ環の開環反応で生成した水酸基の結合する不斉炭素に由来する、化合物 N o. 1 6 0 6 a の光学異性体である。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.38 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 6.01 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 4.43 (dd, *J* = 4.6, 7.6 Hz, 1 H), 4.20-4.26 (m, 1 H), 3.98 (s, 1 H), 2.82 (dd, *J* = 3.3, 11.9 Hz, 1 H), 2.60 (dd, *J* = 3.5, 13.4 Hz, 1 H), 2.46-2.50 (m, 2 H), 0.76-2.35 (m, 26 H), 0.90 (d, *J* = 5.9 Hz, 3 H), 0.53 (s, 3 H)

20

[実施例 3 6]

化合物 N o. 1 1 3 2 の製造

実施例 5 で得た化合物 N o. 1126c の 1、3-TBS 保護体 6.7 mg をクロロホルム 1.5 mL に溶解し、これにトリエチルアミン 8.0 mg とアセチルクロリド 4.8 mg、ジメチルアミノピリジン 1.2 mg を加えて室温で 5 時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、[A'] が得られた。これをメタノール 1.5 mL に溶解し、PPTS ポリマーを 5 mg 加えて室温で一晩攪拌した。反応液をろ過、ろ液を濃縮し、残さを HPLC で精製すると目的物が得られた。

10 ^1H NMR (CDCl₃) δ : 6.60 (d, J = 10.7 Hz, 1 H), 6.37 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 6.00 (d, J = 10.7 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.45 (br., 1 H), 4.22 (br., 1 H), 2.56-2.81 (m, 3 H), 2.26-2.41 (m, 4 H), 1.87-2.07 (m, 5 H), 2.04 (s, 3 H), 1.19-1.78 (m, 11 H), 1.38 (s, 3 H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 0.46 (s, 3 H)

[実施例 37]

化合物 N o. 1138 の製造

実施例 36 と同様の方法に従い、アセチルクロリドの代わりにブタノイルクロリドを用いて製造した。

10 ^1H NMR (CDCl₃) δ : 6.59 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 6.37 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 6.00 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 5.32 (t, J = 1.7 Hz, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.43 (br., 1 H), 4.22 (br., 1 H), 2.69-2.82 (m, 2 H), 2.40-2.62 (m, 1 H), 2.24-2.39 (m, 5 H), 1.68-2.06 (m, 6 H), 1.13-1.65 (m, 16 H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 0.46 (s, 3 H)

[実施例 38]

ハムスター LPS 惹起肺炎症モデル用いた好中球浸潤抑制作用

雄性ゴールデンハムスターを吸入用チャンバー（容量：12リットル）に入れ、超音波ネブライザーにて発生させたLPS（ネブライザー充填濃度：2.0 mg / ml）を30分間吸入させ、肺炎症を惹起した。LPSの吸入直後にハロセン麻酔下にて本発明の化合物を20 μg / kg 経気道投与あるいは経口投与し、24時間後に気管支肺胞洗浄を行って洗浄液中の好中球数を測定した。本発明の化合物を投与しない場合の好中球数をコントロールとし、これに対する好中球数の減少率を%抑制率として示した。

結果を表3（経気道投与）および表4（経口投与）に示す。

表 3

ハムスター LPS 惹起肺炎症モデル用いた好中球浸潤抑制作用（経気道投与）

%抑制率	化合物No.
> 40 %	1105b, 1107, 1110b, 1112a, 1112b, 1116 [†] , 1126a, 1126b, 1126c, 1126e, 1126f, 1127a, 1144b, 1144d, 1156a, 1156b, 1226, 1401a, 1606a, 2101, 2104a
20 - 40 %	1426c [†] , 1129d [†] , 1716a, 1128b, 1126d
< 20 %	1101

*) 1 μg / kg で評価

表 4

ハムスター LPS 起炎症モデル用いた好中球浸潤抑制作用（経口投与）

% 抑制率	化合物No.
> 40 %	1116, 1126b, 1226, 2104a
20 - 40 %	1110b
< 20 %	

5

本モデルは炎症性肺疾患モデルとして汎用されており (Esbenshade, A. M. ら, ジャーナル・オブ・アプライド・フィジオロジー (J. Appl. Physiol.) 、53巻、967-976頁、1982年) 、炎症性肺疾患の急性悪化様の病態を示すことが報告されている (Hurlar, L. M. ら, ジャーナル・オブ・アプライド・フィジオロジー (J. Appl. Physiol.) 、54巻、1463-1468頁、1983年)。

表3および表4の結果から、本発明の化合物が本モデルにおいて好中球浸潤抑制作用を有することが認められた。以上のことから本発明の化合物は炎症性呼吸器疾患治療剤として有効であることが示された。

[実施例 3 9]

ヒト白血病細胞 HL-60 細胞に対する分化誘導作用

HL-60 細胞は細胞バンクから購入したもの用いた。細胞は継代培養による細胞特性の変化を防ぐため凍結保存ストックとし、実験開始前に解凍して継代培養を始めたものを使用した。継代は、浮遊培養状態の細胞を遠心回収して、新鮮な培養液に 1/100 程度 ($1 - 2 \times 10^4$ cells/ml) の濃度に希釈することで

実施した。培養液として 10 % 牛胎児血清を含む R P M I - 1 6 · 4 0 培地を用いた。この継代培養していた細胞を遠心回収して培養液に 2×10^4 c e l l s / m l に分散させ、24 ウエル培養シャーレに 1 m l / ウエルで播種した。この系に本発明化合物の 1×10^{-5} M エタノール溶液をウェルあたり 1 μ l 添加した（化合物の最終濃度： 1×10^{-8} M）。コントロールにはエタノールをウェルあたり 1 μ l 添加した。37 °C、5 % CO₂ 下で 4 日間培養した後、細胞を遠心回収した。

ニトロブルーテトラゾリウム（以下 N B T）還元活性の測定は以下の手順に従って実施した。すなわち、遠心回収した細胞を新鮮な培養液に浮遊させた後、N B T 0.1 %、12-O-テトラデカノイルホルボール-13-アセテート（以下 T P A）100 n M となるように添加し、37 °C で 25 分間インキュベートした後、サイトスピニ標準を作製した。風乾後、ケルネヒトロート染色をおこない、光学顕微鏡下で N B T 還元活性陽性細胞の比率を求めた。結果を表 5 に示す。

表 5

ヒト白血病細胞 H L - 6 0 細胞に対する分化誘導作用

20

N B T 還元活性陽性細胞比率	化合物No.
> 50 %	1126b, 1129d, 1131a, 1131b
10 - 50 %	1127a, 1128a, 1128b, 1129b, 1130a
< 10 %	1126d, 1127b, 1130b

以上のように、本発明の化合物は腫瘍細胞の分化誘導作用を有することが示された。

[実施例 40]

5 ヒト大腸癌細胞 H T - 2 9 細胞に対する増殖抑制作用

HL - 2 9 細胞は細胞バンクから購入したものを用いた。細胞は継代培養による細胞特性の変化を防ぐため凍結保存ストックとし、実験開始前に解凍して継代培養を始めたものを使用した。継代は、浮遊培養状態の細胞を遠心回収して、新鮮な培養液に 1 / 1 0 0 程度 (1 - 2 × 1 0 ⁴ cells / ml) の濃度に希釀することで実施した。培養液として 1 0 % 牛胎児血清を含む RPMI - 1 6 4 0 培地を用いた。この継代培養していた細胞を遠心回収して培養液に 2. 5 × 1 0 ³ cells / ml に分散させ、直径 3 5 mm のシャーレに 2 ml / シャーレで播種した。この系に本発明化合物として化合物 No. 1 1 2 6 b の 1 × 1 0 ⁻⁴ ~ 1 × 1 0 ⁻³ M エタノール溶液をシャーレあたり 2 μl 添加した (化合物の最終濃度: 1 × 1 0 ⁻⁷ ~ 1 × 1 0 ⁻⁶ M)。コントロールにはエタノールをシャーレあたり 2 μl 添加した。37 °C、5 % CO₂ 下で 1 0 日間培養した後、培養液を除去して PBS で洗浄し、1 0 % ホルマリン緩衝液で固定した。水洗後、風乾し、クリスタルバイオレット液で染色した。染色後、水洗、風乾させ、コントロールのシャーレの吸光度を 1 0 0 とした相対吸光度を測定して細胞の相対増殖度を求めた。結果を表 6 に示す。

表 6

ヒト大腸癌細胞 HT - 29 細胞に対する増殖抑制作用

化合物	濃度 (M)	相対細胞増殖度 (%)
		平均 \pm S D (n = 4)
コントロール	—	100
No. 1126b	10^{-7}	85.5 \pm 1.9
	5×10^{-7}	63.0 \pm 1.6
	10^{-6}	59.0 \pm 0.0

5 以上のように、本発明の化合物は腫瘍細胞の増殖を用量依存的に抑制することが示された。

[実施例 4 1]

ラット反復経口投与における血中カルシウム濃度上昇作用

10 ラットは日本エスタークターから購入した6週齢の雄性SD系統を用いた。動物飼育用飼料（オリエンタル酵母工業株式会社製、MF）および飲料水（0.4 \pm 0.2 ppmの次亜塩素酸を処理した井水）は実験期間を通して自由摂取させた。動物は1匹ずつ吊式ラットゲージに収容し、温度24 \pm 2°C、湿度55 \pm 5%の条件下で15 飼育した。コントロール群には溶媒（0.1% Triton X-100）を、被験物質として1α、25(OH)₂D₃ 0.1 \sim 0.5 μ g/kg/日、本発明化合物として化合物No. 1126b 2 \sim 10 μ g/kg/日を2週間経口投与した。最終投与から約24時間後に、エーテル麻酔下でヘパリン加ガラスマイクロキヤピラリーを用いて眼底採血し、血漿を得た後、自動分析装置（OLYMPUSモデルAU-600）を用いてカルシウム濃度を測定した。結果を表7に示す。

20

表 7

ラット反復経口投与における血中カルシウム濃度上昇作用

化合物	投与量 (μ g / kg / 日)	血中カルシウム濃度 (mg / dl)	
		平均 \pm S.D	
コントロール	—	10.7 \pm 0.4 (n = 5)	
1 α 、25(OH) ₂ D ₃	0.1	10.7 \pm 0.1 (n = 5)	
	0.5	11.6 \pm 0.1 (n = 3) **	
No. 1126b	2	10.6 \pm 0.4 (n = 5)	
	10	11.1 \pm 0.3 (n = 5)	

** : コントロールに対する統計学的有意差あり (Dunnett法: 有意水準 1 %)

5

コントロール群でのカルシウム濃度は約 10.7 mg / dl であったが、1 α 、25(OH)₂D₃ 投与群では 0.5 μ g / kg / 日の投与量で約 11.6 mg / dl と顕著に上昇した。一方、化合物 No. 1126b 投与群では、2 μ g / kg / 日の投与量では全くカルシウム濃度の上昇は認められず、10 μ g / kg / 日ではわずかに上昇が認められたものの、統計学的な有意差は認められなかった。

この結果から、本発明化合物の反復経口投与における血中カルシウム濃度上昇作用は、1 α 、25(OH)₂D₃ に比較して顕著に低減されていることが示された。

[実施例 4 2]

癌細胞腎膜下移植マウスを用いた抗悪性腫瘍作用および血中カルシウム濃度上昇作用

マウスは日本チャールズ・リバーから購入した 6 週齢の雄性 ICR 系統を用いた。動物飼育用飼料 (オリエンタル酵母工業株式会社製、MF) および飲料水 (0.4 \pm 0.2 ppm の次亜塩素酸を処

理した井水)は、実験期間を通して自由摂取させた。動物はポリカーボネート製の飼育ゲージに収容し、温度23±1°C、湿度55±10%の条件下で飼育した。腎膜下へ移植するヒト悪性腫瘍細胞には実施例39で用いたHL-60細胞および実施例40で用いたHT-29細胞を用いた。腎膜下への移植および移植悪性腫瘍細胞凝集塊の増殖抑制作用の評価は、Fingertrら(キャンサー・リサーチ(Cancer Res.)、47巻、3824-3829頁、1987年)およびTanakal(キャンサー・リサーチ(Cancer Res.)、54巻、5148-5153頁、1994年)の方法に従った。マウスには手術の前日に150mg/kgのサイクロフォスフアミドを腹腔内投与した。移植するHL-60細胞およびHT-29細胞については、以下の方法によりフィブリン凝集塊を形成させた。すなわち、細胞を遠心回収してリン酸緩衝液で洗浄した後、血清を含まないRPMI-1640培地に浮遊させ、フィブリノーゲン20mg/ml、トロンビン20U/mlを添加して37°Cで10分インキュベートした。固形化した細胞凝集塊を接眼マイクロメーター付き実体顕微鏡下で約1.5mm角に細切した。細切した細胞凝集塊は、移植まで氷冷したRPMI-1640培地中で保存した。移植は、ネンブタール麻酔下でマウスの左後背面を約1cm切開し、左腎臓を引き出した状態で腎膜に小さい切れ目を入れ、切れ目から移植針(夏目製作所製)を用いて細胞凝集塊を腎膜下へ挿入することにより実施した。移植翌日から、全動物に対してサイクロスボリンA 100mg/kgを腹腔内投与した。コントロール群には溶媒(0.1% Triton X-100)を、被験物質として1α、25(OH)₂D₃ 1μg/kg/日、本発明化合物として化合物No. 1126b 10あるいは20μg/kg/日を2週間経口投与した。最終投与から約24時間後に、ネンブタール麻酔下で心採血を実施して血清を得た後、自動分析装置(日立製

作所製 7070 型) を用いてカルシウム濃度を測定した。さらに、心採血後に左腎臓を摘出し、10% 中性緩衝ホルマリン液で固定した後、移植悪性腫瘍細胞凝集塊の大きさを実体顕微鏡下でマイクロメーターを用いて計測した。移植細胞凝集塊の大きさの指標には Tumor Area (凝集塊の腎長軸方向のマイクロメーター目盛り × 凝集塊の腎短軸方向のマイクロメーター目盛り) を用いた。

血中カルシウム濃度を測定した結果を第1図に、移植悪性腫瘍細胞の増殖抑制作用を検討した結果を第2図 (HL-60 を移植) および第3図 (HT-29 を移植) に示す。

第2図および第3図からわかるように、 1α 、 $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 投与群では HL-60 細胞、HT-29 細胞いずれの場合においても増殖抑制作用が認められたが、第1図に示したように、血中カルシウム濃度はコントロールに比べて顕著に上昇していた。

一方、化合物 No. 1126b 投与群では、HL-60 細胞、HT-29 細胞いずれの場合においても増殖抑制作用が認められ、かつ図1に示したように、これらの濃度では血中カルシウム上昇作用はわずかしか認められなかった。

以上、実施例 39～42 の結果から、本発明の化合物は *in vitro* において悪性腫瘍細胞の分化誘導作用、増殖抑制作用を有し、*in vivo* において血中カルシウム濃度上昇作用が 1α 、 $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ に比較して顕著に低減されていること、さらに血中カルシウム濃度上昇作用がほとんど認められない用量で移植悪性腫瘍細胞に対する増殖抑制作用を有することが明らかとなった。

以上のことから本発明の化合物は悪性腫瘍治療剤として有効であることが示された。

[実施例 4 3] 錠剤の製造

1 錠が次の組成からなる錠剤を製造した。

化合物No. 1144b	50 mg
乳糖	230 mg
5 じゃがいもデンプン	80 mg
ポリビニルピロリドン	11 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg

本発明の化合物（化合物No. 1144b）、乳糖およびじゃがいもデンプンを混合し、これをポリビニルピロリドンの20%エタノール溶液に均等に湿潤させ、20メッシュのふるいを通して、45°Cで乾燥させ、かつ再び15メッシュのふるいを通して得られた顆粒をステアリン酸マグネシウムと混和して錠剤に圧縮した。

15 産業上の利用分野

本発明の上記式[1]で表されるビタミンD₃誘導体を有効成分とする薬剤は、炎症性呼吸器疾患の治療のために用いることができる。

また、本発明の上記式[1]で表されるビタミンD₃誘導体を有効成分とする薬剤は、悪性腫瘍の治療のために用いることができる。

一方、本発明のビタミンD₃誘導体の血中カルシウム濃度上昇作用は、1 α 、25-ジヒドロキシビタミンD₃と比較して顕著に低減されている。

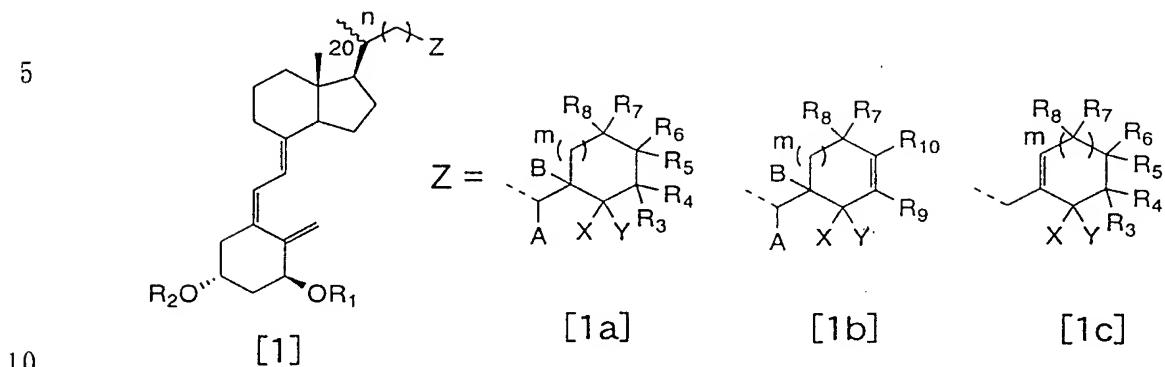
さらに、本発明の上記式[1]で表されるビタミンD₃誘導体は、細胞の成熟および分化の刺激、インターロイキン-2産生阻害などの免疫抑制作用、さらには免疫相乗作用として、殺菌性酸素代謝物の産生および白血球の走化性反応を刺激する作用がある。したがつて、本発明のビタミンD₃誘導体を有効成分とする薬剤は、乾癬症、

関節リューマチ、皮膚炎などの炎症性疾患および自己免疫性疾患、感染症の化学療法における補助剤、単核食細胞が関連する治療様相における治療剤となりうる。

このほか、本発明のビタミンD₃誘導体を有効成分とする薬剤は、
5 高血圧症の治療、真性糖尿病の治療、毛髪成長の促進、アクネ、骨粗鬆症の治療のためにも用いることができる。

請 求 の 範 囲

1. 下記一般式 [1]



[式中、Zは1a、1b、または1cのいずれかを表す。R₁、R₂は、同一もしくは異なり、水素原子、トリ(C₁～C₇アルキル)シリル基、アセチル基、メトキシメチル基、またはテトラヒドロビラニル基を表す。R₃、R₄は、同一もしくは異なり、水素原子；水酸基；C₂～C₈アシルオキシ基；C₁～C₇アルキルオキシ基；C₁～C₆アルキルチオ基；または水酸基、C₂～C₈アシルオキシ基、もしくはC₁～C₇アルキルオキシ基で置換されていてもよいC₁～C₇アルキル基を表す。R₅、R₆、R₇、R₈は、同一もしくは異なり、水素原子、水酸基、C₁～C₇アルキル基、またはC₂～C₈アシルオキシ基を表す。R₉は水素原子、水酸基、C₁～C₇アルキル基、またはC₁～C₆アルキルチオ基を表す。R₁₀は水素原子、C₁～C₇アルキル基、またはC₁～C₇アルキルオキシ基を表す。A、Bは同一もしくは異なり、水素原子または水酸基を表わすか、あるいは、両者一緒になって単結合を表わし、明示された単結合と共に二重結合を形成する。X、Yは両者一緒になって、それらが結合する炭素原子とともにカルボニル基を表すか、どちらか一方が水素原子であり、他方が水酸基であるか、どちらか一方が水素原

子であり、他方がC₂～C₇アシルオキシ基であることを表す。n.は0から2の整数を表わし、mは0から2の整数を表す。]で表されるビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

5 2. 上記式[1]において、R₁、R₂がともに水素原子である、請求の範囲第1項に記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

3. 上記式[1]において、Zが[1a]または[1b]である、請求の範囲第1項または第2項に記載のビタミンD₃誘導体または10その医薬上許容される溶媒和物。

4. 上記式[1]において、Zが[1a]である、請求の範囲第1項または第2項に記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

5. 上記式[1]において、Zが[1b]である、請求の範囲第1項または第2項に記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

6. 上記式[1]において、Zが[1c]である、請求の範囲第1項または第2項に記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

20 7. 上記式[1]において、R₇、R₈がともに水素原子であるか、またはともにC₁～C₇アルキル基である、請求の範囲第1項から第6項のいずれかに記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

8. 上記式[1]において、R₅、R₆がともに水素原子であるか、またはともにC₁～C₇アルキル基である、請求の範囲第1項から第4項、第6項から第7項のいずれかに記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

9. 上記式[1]において、A、Bがともに水素原子であるか、A、

Bが一緒になって単結合を表わし、明示された単結合と共に二重結合を形成する、請求の範囲第1項から第5項、第7項から第8項のいずれかに記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

5 10. 上記式[1]において、mが0または1である、請求の範囲第1項から第9項のいずれかに記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

11. 上記式[1]において、nが0または1である、請求の範囲第1項から第10項のいずれかに記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

10

12. 上記式[1]において、

(a) R₃、R₄のどちらか一方が水酸基であり、他方が水酸基、C₂～C₈アシルオキシ基、もしくはC₁～C₇アルキルオキシ基で置換されていてもよいC₁～C₇アルキル基であるか、

15 (b) R₃、R₄のどちらか一方が水素原子であり、他方が水酸基、C₂～C₈アシルオキシ基、もしくはC₁～C₇アルキルオキシ基で置換されていてもよいC₁～C₇アルキル基であるか、

(c) R₃、R₄の双方が水素原子であるか、

20 (d) またはR₃、R₄の双方が、同一もしくは異なる(水酸基、C₂～C₈アシルオキシ基、もしくはC₁～C₇アルキルオキシ基)で置換されていてもよいC₁～C₇アルキル基である、請求の範囲第1項から第4項、第6項から第11項のいずれかに記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

25 13. 治療有効量の、請求の範囲第1項から第12項のいずれかに記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物を含有する、炎症性呼吸器疾患治療剤。

14. 炎症性呼吸器疾患が、急性上気道感染症、慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、慢性下気道感染症、肺気腫、肺炎、喘息、肺結核

後遺症、急性呼吸窮迫症候群、および肺線維症からなる群から選ばれる1種または2種以上の炎症性呼吸器疾患である、請求の範囲第13項に記載の炎症性呼吸器疾患治療剤。

15. 急性上気道感染症が、かぜ、急性咽頭炎、急性鼻炎、急性副5鼻腔炎、急性扁桃炎、急性喉頭炎、急性喉頭蓋炎、および急性気管炎からなる群から選ばれる1種または2種以上の疾患である、請求の範囲第14項に記載の炎症性呼吸器疾患治療剤。

16. 慢性下気道感染症が、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎10および気管支拡張症からなる群から選ばれる1種または2種以上の疾患である請求の範囲第14項に記載の炎症性呼吸器疾患治療剤。

17. 治療有効量の、請求の範囲第1項から第12項のいずれかに記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物を15含有する、かぜ、急性咽頭炎、急性鼻炎、急性副鼻腔炎、急性扁桃炎、急性喉頭炎、急性喉頭蓋炎、および急性気管炎からなる群から選ばれる1種または2種以上の急性上気道感染症の治療剤。

18. 治療有効量の、請求の範囲第1項から第12項のいずれかに記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物を20含有する、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎および気管支拡張症からなる群から選ばれる1種または2種以上の慢性下気道感染症の治療剤。

19. 治療有効量の、請求の範囲第1項から第12項のいずれかに記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物を含有する、悪性腫瘍治療剤。

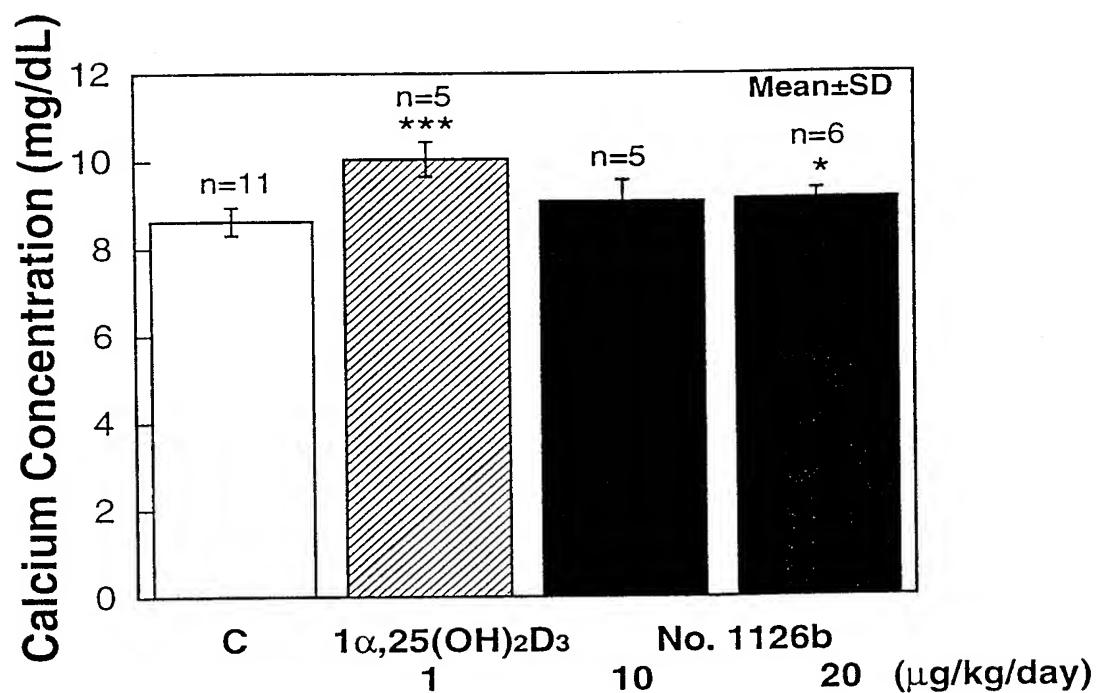
20. 治療有効量の、請求の範囲第1項から第12項のいずれかに記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物を25含有する、関節リューマチ、骨粗鬆症、真性糖尿病、高血圧症、脱毛症、アクネ、乾癬症、皮膚炎からなる群から選ばれる疾患の治療剤。

21. 請求の範囲第1項から第12項のいずれかに記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物と製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

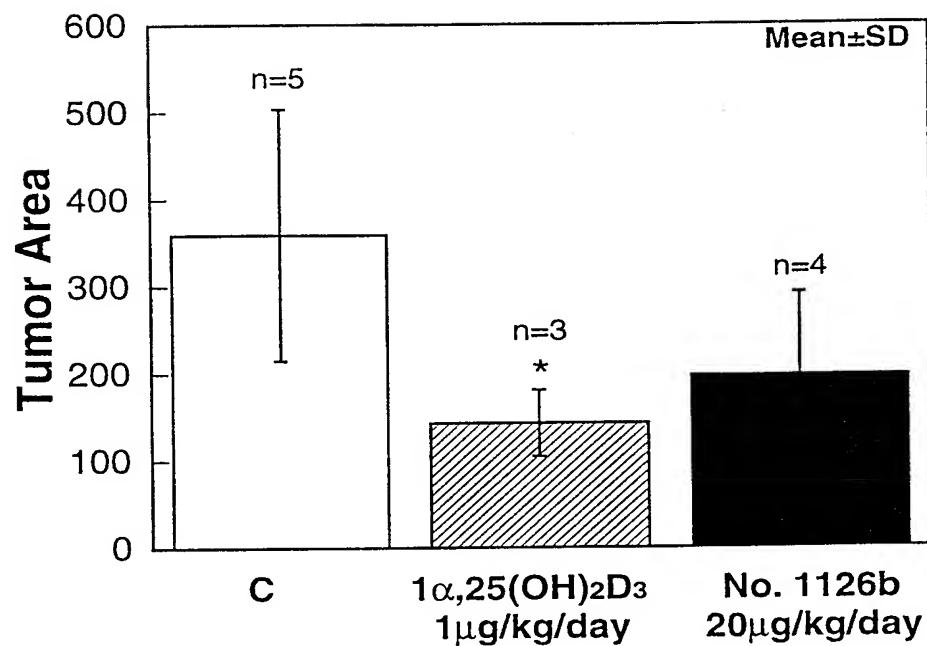
22. 1位および3位の水酸基がトリ(C₁～C₇アルキル)シリル基で保護されているビタミンD₃誘導体を、テトラフルオロボレートアルカリ金属塩と鉱酸の組み合わせからなる試剤で脱保護することを特徴とする、活性型ビタミンD₃誘導体の製造法。

23. 1位および3位の水酸基がトリ(C₁～C₇アルキル)シリル基で保護されているビタミンD₃誘導体が、R₁およびR₂がトリ(C₁～C₇アルキル)シリル基を表わす請求の範囲第1項、第3項から第12項のいずれかに記載のビタミンD₃誘導体である、請求の範囲第22項に記載の活性型ビタミンD₃誘導体の製造法。

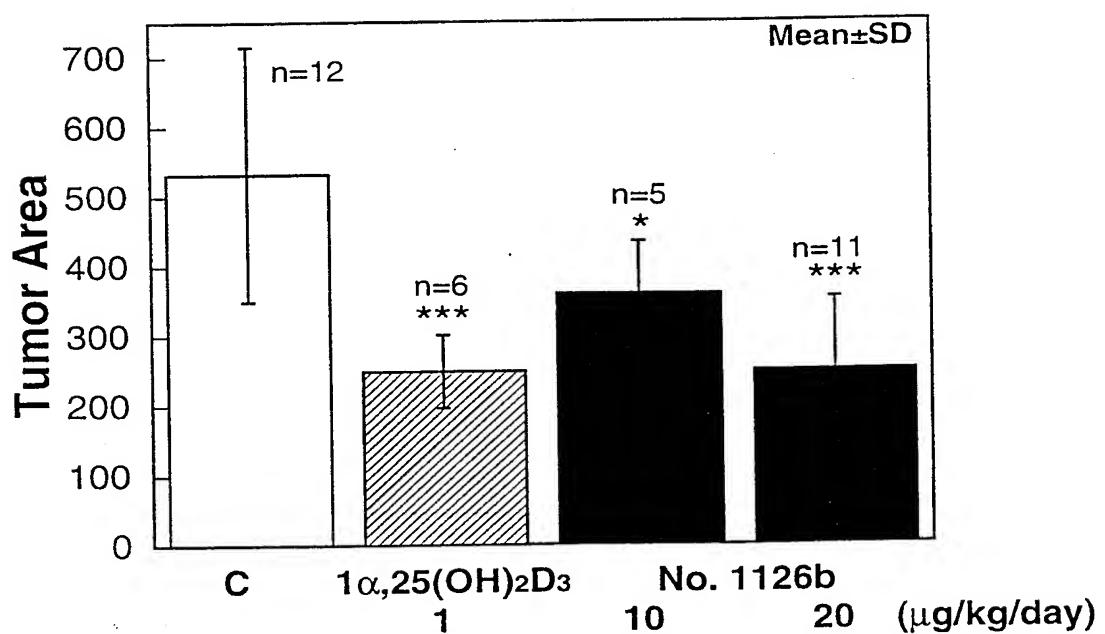
第1図



第2図



第3図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02813

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ C07C401/00, A61K31/59

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁶ C07C401/00, A61K31/59

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 8-53411, A (Teijin Ltd.), February 27, 1996 (27. 02. 96) & WO, 95/33716, A1 & EP, 712843, A1 & US, 5719297, A	1-23
A	JP, 3-504377, A (Leo Pharmaceutical Products, Ltd. A/S (Loven's Kemiske Fabrik Produktions A/S), September 26, 1991 (26. 09. 91) & WO, 89/10351, A1 & EP, 412110, A1 & US, 5206229, A	1-23

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
July 27, 1998 (27. 07. 98)

Date of mailing of the international search report
August 4, 1998 (04. 08. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C 0 7 C 4 0 1 / 0 0, A 6 1 K 3 1 / 5 9

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C 0 7 C 4 0 1 / 0 0, A 6 1 K 3 1 / 5 9

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C A (S T N) , C A O L D (S T N) , R E G I S T R Y (S T N)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 8-53411, A (帝人株式会社) 27. 2月. 1996 (27. 02. 96) & WO, 95/33716, A1 & EP, 712843, A1 & US, 5719297, A	1-23
A	JP, 3-504377, A (レオ・ファーマシューティカル・ プロダクツ・リミテッド・エイ/エス(レーベンス・ケミスケ・フ アブリツク・プロデュクチオングループ)) 26. 9月. 1991 (26. 09. 91) & WO, 89/10351, A1 & EP, 412110, A1 & US, 5206229, A	1-23

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 07. 98

国際調査報告の発送日

04.08.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

藤森 知郎

4 H 9 3 5 7



電話番号 03-3581-1101 内線 3444